

# Osobitosti kognitivnog poremećaja nakon preboljelog COVID-19

---

**Lovrinčević, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:524743>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**IVAN LOVRINČEVIĆ**

**OSOBITOSTI KOGNITIVNOG POREMEĆAJA**  
**NAKON PREBOLJELOG COVID-19**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**  
**2022./2023.**

**Mentor:**  
**izv. prof. dr. sc. Ivica Bilić, dr. med.**

**Split, srpanj 2023.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD.....</b>	<b>1</b>
1.1. SARS-CoV-2.....	2
1.1.1. Građa.....	2
1.1.2. Epidemiologija .....	3
1.1.3. Etiologija .....	3
1.1.4. Patogeneza.....	4
1.1.5. Simptomi i klinička slika .....	6
1.1.6. Neurološki simptomi.....	9
1.1.7. Dijagnostika.....	11
1.1.8. Prevencija.....	12
1.1.9. Liječenje.....	15
1.2. Osobitosti kognitivnog statusa .....	18
1.2.1. Kognitivne funkcije .....	18
1.2.2. Patologija kognitivnih funkcija .....	18
1.2.3. Dijagnostika i evaluacija kognitivnih disfunkcija .....	19
1.2.4. Liječenje kognitivnih disfunkcija .....	21
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>23</b>
<b>3. ISPITANICI I POSTUPCI.....</b>	<b>25</b>
3.1. Ispitanici .....	26
3.2. Ustroj, metode i protokol istraživanja .....	26
3.3. Statistička analiza.....	29
3.4. Etička načela.....	29
<b>4. REZULTATI .....</b>	<b>30</b>
4.1. Karakteristike ispitanika .....	31
4.2. Testovi kognitivne funkcije.....	31

<b>5. RASPRAVA.....</b>	<b>39</b>
<b>6. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>44</b>
<b>7. LITERATURA .....</b>	<b>46</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>58</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>57</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>62</b>

## ZAHVALA

*Želim zahvaliti svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Ivici Biliću, na izdvojenom vremenu, strpljenju, trudu i savjetima prilikom izrade ovog rada.*

*Također želim zahvaliti i mr.psych Ani Kostović na trudu i pomoći tijekom pisanja rada.*

*Veliko hvala mojim roditeljima i bratu koju su mi sve omogućili, bili uz mene tokom cijelog ovog puta, uvijek me podržavali i vjerovali u mene.*

*Hvala i svim mojim prijateljima koji su uvijek stajali uz mene.*

## **1. UVOD**

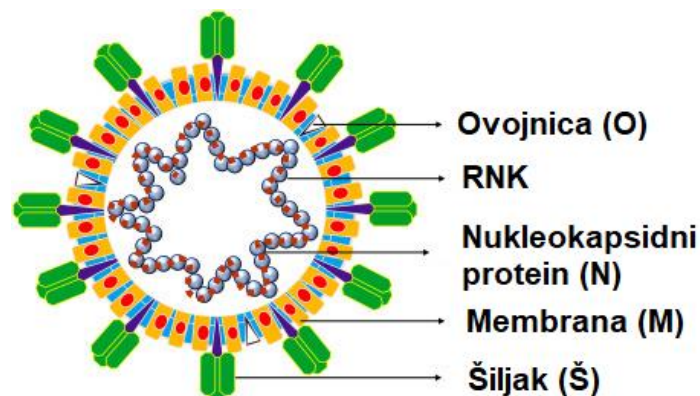
## 1.1. SARS-CoV-2

### 1.1.1. Građa

SARS-CoV-2 pripada obitelji virusa lat. *Coronaviridae*, koja predstavlja skupinu ovijenih jednolančanih RNA virusa (1). Koronavirusi naziv duguju svojoj strukturi koja zbog transmembranskih glikoproteina koji se zrakasto šire s površine virusa, podsjeća na krunu.

Mogu se svrstati u 4 glavna roda:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\lambda$  i  $\delta$  (2). SARS-CoV-2 pripada virusima beta skupine koji imaju 4 strukturalna proteina: membranski (M), ovojni (E), šiljak (S) i nukleokapsidni protein (N). M protein, koji je ujedno i najzastupljeniji membranski protein, zajedno s E proteinom čini membransku strukturu koronavirusa (Slika 1). S protein omogućuje vezanje virusa za receptor na staničnoj membrani, spajanje membrane i naposljetku ulazak virusa u stanicu domaćina (3). Spajanje M i N proteina, osim što je za svaku vrstu specifično, važno je i zbog ispravne strukture virusnih čestica (4).

Genom ovog virusa sadrži 26-32 tisuće nukleotida što ga čini najvećim poznatim genomom jednog RNA virusa. Također, važno je napomeniti da je genomski materijal SARS-CoV-2 virusa vrlo podložan procesima rekombinacije koji izravno doprinose povećanoj virulenciji (5).



**Slika 1.** Građa SARS-CoV-2 virusa.

Preuzeto i prilagođeno prema: Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol.* 2020;85:104502.

### **1.1.2. Epidemiologija**

Krajem 2019. godine COVID-19 se pojavio u nekoliko lokalnih bolnica u Wuhanu, točnije u provinciji Hubei, Kina. Prvo se smatralo da je riječ o pneumoniji no analizirajući genomske sekvence otkriven je novi uzročnik nazvan „2019-nCoV“ (6). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je 11. veljače 2020. godine prateći vlastitu nomenklaturu, objavila termin „Coronavirus Disease-2019 - (COVID-19)“, koji se odnosi na sve bolesnike i simptome povezane s istoimenim uzročnikom (7).

Do 11. veljače 2021. prijavljena su 44 672 slučaja u svim provincijama kontinentalne Kine (8). Čak i prije nego što je proglašena pandemija od strane SZO, slučajevi COVID-19 infekcije već su počeli značajno rasti u nekim europskim državama, a potom su zahvatili i cijeli kontinent. To čini Europu prvim pandemijom zahvaćenim područjem nakon Azije. Nakon 6. prosinca 2020. godine, ukupni broj slučajeva na europskom kontinentu prelazio je dvadeset milijuna dok je broj umrlih prelazio petsto tisuća (9).

Prvi slučaj zaraze u Republici Hrvatskoj potvrđen je 25. veljače 2020., a do 15. veljače 2021. zabilježeno je 237.725 novootkrivenih slučajeva i 5.339 umrlih (10). Osim opterećenja bolničkog sustava, epidemija COVID-19 je ugrozila pružanje primarne zdravstvene zaštite, dovela do mjera karantene te do sveukupne mobilizacije i reorganizacije zdravstvenog sustava u Hrvatskoj.

### **1.1.3. Etiologija**

Međunarodni odbor za taksonomiju virusa je 11. veljače 2020., službeno utvrdio da je novi koronavirus (prethodno zvani „2019-nCoV“) odgovoran za teški akutni respiratorni sindrom (11). Prethodne studije otkrile su da je SARS-CoV-2 zoonoznog podrijetla, da izvorno potječe od šišmiša te da ga na čovjeka prenosi posredni životinjski domaćin budući da koronavirusi kojima su izvor šišmiši vrlo rijetko inficiraju ljude (12). Sumnjalo se da je to malajski ili javanski ljuskavac (*Manis javanica*), zbog molekularne sekvence njegovog ACE2 receptora, prisutnosti sarbecovirusa povezanih s SARS-CoV-2 kod prokrijumčarenih životinja te zbog prisutnosti ljuskavaca na tržnicama u Kini gdje se smatraju sastavnim dijelom tradicionalne prehrane (13).



Trodimenzionalna strukturna analiza ACE2 receptora pokazuje da aminokiseline pronađene u regijama 30-41, 82-93 i 353-358 igraju glavnu ulogu u interakciji s virusnim S1 šiljkom. To je otvorilo put cijelom nizu istraživanja polimorfizma ACE2 kako bi se odredio najprikladniji domaćin koji nosi identičan receptor kojim bi vezao i prenio virus (13,14). Tvrdnja da je ljuskavac intermedijarni domaćin kasnije je opovrgnuta zbog velikih razlika u sekvencama između SARS-CoV-2 i sarbecovirusa izoliranog iz životinje, nedostatka molekularne interferencije tijekom replikacije te zbog izrazito niskog afiniteta najvarijabilnije regije spike proteina za ACE2 receptor životinje (15).

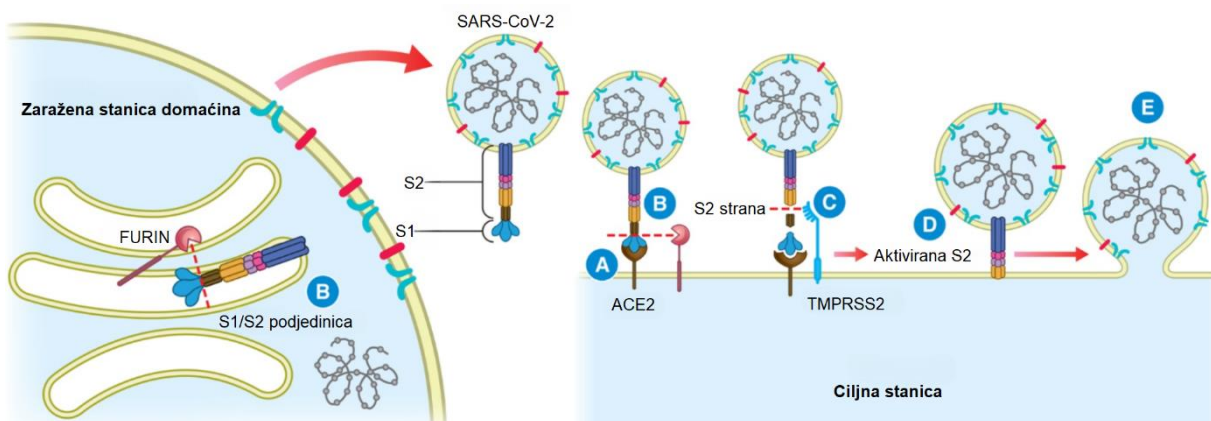
Receptor vezajuća domena je regija spike proteina virusa SARS-CoV-2 koja visokim afinitetom veže ACE2 receptor ljudi, tvorova, mačaka i drugih vrsta s visokom strukturnom homologijom (16). Međutim, ta interakcija je daleko od idealne stoga je visokoafinitetno vezanje SARS-CoV-2 spike proteina na ljudski ACE2 najvjerojatnije rezultat prirodne selekcije koja omogućuje optimalnu interakciju. Također, važna značajka je polibazno mjesto cijepanja (RRAR) na spoju S1 i S2, dvije podjedinice šiljka virusa. Ono omogućuje učinkovito cijepanje furinom i drugim proteazama i ima ulogu u određivanju infektivnosti i varijabilnosti virusa (17). Stoga studije koje su provodile ovakva istraživanja smatraju da postoje dvije mogućnosti: prirodna selekcija u životinjskom domaćinu prije prijenosa na ljude i prirodna selekcija kod ljudi nakon zoonoznog prijenosa (18). Nadalje, sve ovo govori u prilog tome da virus nije umjetno kreiran u laboratoriju niti je proizvod namjerne manipulacije.

#### **1.1.4. Patogeneza**

Kao što je već spomenuto, angiotenzin konvertirajući enzim-2 (ACE-2) identificiran je kao receptor za ulazak SARS-CoV-2 u ljudski organizam. ACE receptori su eksprimirani u gotovo svim tkivima, dok je ACE2 receptor posebno zastupljen na alveolarnim epitelnim stanicama i kapilarnim endotelnim stanicama. Visoko je izražen u organima koji su bogati kapilarama kao što su pluća i bubrezi, ali također je u velikoj mjeri prisutan u mozgu, srcu i crijevima (19). Istraživanja pokazuju da nedostatak ACE2 receptora kod miševa rezultira drastičnim smanjenjem replikacije virusa i blažim patološkim promjenama u plućima u usporedbi s miševima divljeg tipa (20).

SARS-CoV-2 koristi stanične proteaze, kao što je transmembranska serin proteaza 2 (TMPRSS2) i endosomalne proteaze, katepsin B i L kako bi proteolitički pocijepao S protein u S1 i S2 podjedinice, budući da je to neophodan korak za ulazak u stanicu i infekciju. Ulazak, ali i samo pričvršćivanje virusa na površinu ciljnih stanica pokreće S1 podjedinica šiljastog

proteina dok fuziju virusne i stanične membrane, posreduje S2 podjedinica (21). Nakon što je spike protein izrezan i fuzijski peptid izložen, virion oslobađa virusnu RNA u stanice domaćina te se stvaraju dodatne kopije virusa koje diseminiraju kako bi zarazile što više stanica. Zbog pojačanih procesa internalizacije i skidanja receptora s tkiva S protein također smanjuje ekspresiju ACE2 receptora u inficiranim stanicama što govori u prilog snažnoj interferenciji između virusa i receptora (22).



**Slika 2.** Ciklus ulaska virusa u stanicu.

Preuzeto i prilagođeno prema: Rangu R, Wander PL, Barrow BM, Zraika S. Going viral in the islet: mediators of SARS-CoV-2 entry beyond ACE2. *J Mol Endocrinol.* 2022;69:63–79.

Cijeli navedeni proces, može dovesti do napredovanja bolesti od blage do teške putem povećane aktivnosti renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS). RAAS sustav uvelike sudjeluje u regulaciji volumena krvi i sistemnog vaskularnog otpora djelujući tako izravno na krvni tlak. Osim veličine stupnja aktivacije samog sustava i količine stvorenog angiotenzina 2 bitna je i količina ACE2 receptora. Pokazano je da u miševa s nedostatkom ACE2, razine angiotenzina 2 su približno dvostruko veće od onih kod miševa divljeg tipa što dovodi do pogoršanja i progresije bolesti (23). Navedene tvrdnje su otvorile mogućnost terapije humanim rekombinantnim ACE2 i svakako pokazale korisnu ulogu i terapijski potencijal u bolestima kao što su dijabetes i hipertenzija (24).

Zanimljivo je i da je ekspresija samog ACE2 receptora povezana sa starenjem i genetskim promjenama, što može objasniti različitu osjetljivost među bolesnicima različite dobi

(25). Čini se da je oštećenje stanica i ciljnih organa u zaraženih bolesnika povezano s inicijalnim titrom virusa, povišenim infiltratom monocita, makrofaga i neutrofila te povišenim razinama proupalnih citokina i kemokina. To sve potvrđuje činjenicu da veliku ulogu u patofiziologiji infekcije ima prekomjerna aktivacija imunološkog sustava. Prvenstveno, dendritičke stanice i alveolarni makrofagi fagocitiraju epitelne alveolarne stanice tipa 2 zaražene virusom, što rezultira velikim privlačenjem neutrofila i aktivacijom T-stanica. Stoga je klinička slika bolesti vjerojatno posljedica kombinacije izravnih citopatskih učinaka virusa i imunopatoloških učinaka induciranih takozvanom "citokinskom olujom" (26).

Lošem ishodu bolesti posebice doprinose visoke plazmatske koncentracije faktora nekroze tumora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), C-X-C kemokinskog liganda 10 (CXCL-10), interleukina-6 (IL-6) i interleukina-8 (IL-8), dok su ljudi s povišenim razinama interleukina 1 (IL-1), IL-6, IL-12 te interferona  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) skloniji razvoju kompliciranog oblika bolesti (27).

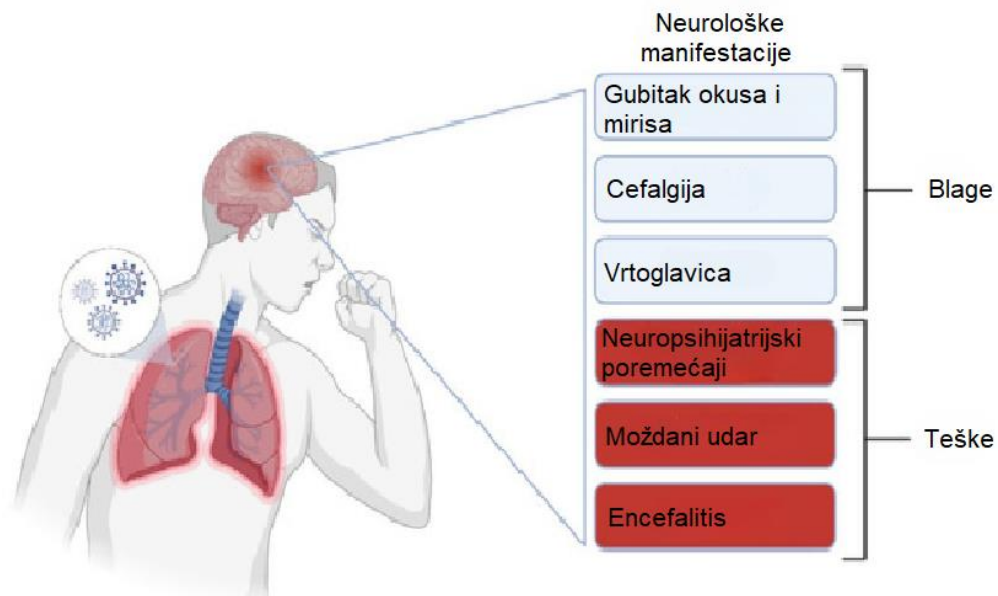
Također, neuravnotežena signalizacija prema tipu 1 receptora angiotenzina 2 (AT1R) u glatkom mišiću i endotelu krvnih žila može doprinijeti citokinskoj oluji, fibrozi i stvaranju mikrotromba uočenih kod bolesnika zaraženih SARS-CoV-2. Naime, disfunkcionalnost angiotenzin (Ang) 1–7/ACE2R osi, koja djeluje suprotno prethodno spomenute angiotenzin II (Ang II)/AT1R osi, može dovesti do prekomjerne aktivacije iste. Jednom aktivirana (Ang II)/AT1R kaskada dovodi do vazokonstrikcije, protrombotskih učinaka, oslobađanja aldosterona i pojačane proizvodnje kisikovih radikala, što kulminira disfunkcijom endotelnih stanica i fibrozom (28). Nadalje, prostaglandini, leukotrieni, tromboksani te IL-1 i IL-6 dovode do poremećaja funkcije endotelno-alveolarne barijere, što dovodi do povećane propusnosti krvnih žila i oštećenja ciljnih tkiva i organa (29).

Kod uznapredovalog ili teškog oblika bolesti opaža se smanjen broj limfocita i prevalencija neutrofila što je povezano s povećanim indeksom mortaliteta. Mehanizam još u potpunosti nije jasan, ali čini se da uključuje visoke razine TNF- $\alpha$  i IL-6, što dovodi do apoptoze limfocita ili izravnog napada virusa na limfocite ili limfne organe (30).

### **1.1.5. Simptomi i klinička slika**

Kliničke značajke SARS-CoV-2 infekcije su različite, u rasponu od asimptomatskog stanja do sindroma akutnog respiratornog distresa i multiorganske disfunkcije. Najčešći simptomi uključuju: kašalj, glavobolju, umor, povišenu tjelesnu temperaturu, grlobolju i rinoreju. Mogu se javiti i poremećaji okusa i mirisa, nedostatak zraka, mialgija, opća slabost, proljev i povraćanje (31).

U prosjeku, 80% bolesnika razvije samo blage simptome, 15% razvije tešku bolest s hipoksemijom, a oko 5% bolesnika postane kritično bolesno s respiratornim zatajenjem. Starija životna dob, dijabetes, infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV-om) i dugotrajna uporaba imunosupresivnih sredstava dovode do povećanog indeksa mortaliteta (32).



**Slika 3.** Simptomi SARS-CoV-2 infekcije.

Preuzeto i prilagođeno prema: Nuzzo D, Vasto S, Scalisi L, Cottone S, Cambula G, Rizzo M i sur. Post-acute COVID-19 neurological syndrome: A new medical challenge. *J Clin Med.* 2021;10:1947.

Infekcija se primarno prenosi kapljičnim putem prilikom kašljanja ili kihanja zaraženih osoba bilo da su one u tom trenutku simptomatske ili asimptomatske (33). Virusne čestice se zrakom mogu širiti u rasponu od 1 do 2 metra i taložiti se na raznim predmetima i površinama gdje, u povoljnim atmosferskim uvjetima, virus može preživjeti i nekoliko dana. Međutim, učinkovito se uništava primjenom uobičajnih dezinficijensa poput natrijevog hipoklorita, vodikovog peroksida itd. (34). Zaraza se može prenijeti na drugu osobu ukoliko ona inhalira kontaminirani aerosol ili dodirne površinu kontaminiranu virusom, a zatim dodirne nos, usta ili oči no to se ne smatra glavnim načinom prijenosa.

Prisutnost virusa je potvrđena u stolici, krvi, sjemenoj tekućini i očnom sekretu, ali njihova uloga u prijenosu nije potvrđena. Transplacentarni prijenos s trudnice na fetus je također opisan (35).

Nakon infekcije pojava prvih simptoma ovisi o razdoblju inkubacije virusa koje obično varira između dva i četrnaest dana s medijanom od pet dana. Inkubacijsko razdoblje kod ozbiljnih slučajeva može se razlikovati od onoga kod bolesnika s blažom kliničkom slikom i ovisi ponajviše o dobi bolesnika i njihovom imunološkom odgovoru (36).

Virus prvo inficira stanice ždrijela, dušnika i pluća, pretvarajući ih u „tvornice virusa“ u kojima će biti moguća daljnja replikacija virusa te posljedična infekcija drugih stanica. Zbog neprekidne i brze replikacije virusnog genoma, imunološki sustav je stalno aktiviran, što dovodi do snažne i nekontrolirane reakcije koja može biti pogubna za stanice domaćina. U plućima dolazi do oštećenja pneumocita i endotelnih stanica te posljedično do pucanja alveolarno-kapilarne barijere za što se najodgovornijim smatra izrazita aktivacija i degranulacija neutrofila. Neovisno o mehanizmu krajnji rezultat je migracija tekućine i proteina krvi što kulminira intersticijskim i alveolarnim edemom. Ukoliko dođe do progresije ovog procesa nastat će plućna fibroza i ugrušci u malim plućnim arterijama što će u konačnici voditi do akutnog respiratornog distress sindroma (ARDS-a) koji je jedna od najtežih komplikacija COVID-19 (37).

Aritmije, ozljeda i infarkt miokarda kardiovaskularne su komplikacije koje kod bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom značajno doprinose mortalitetu. Sinusna tahikardija najčešća je aritmija koja se susreće kod bolesnika zaraženih COVID-19 virusom, no nerijetko je i produljenje QTc intervala (38). Kardiogeni šok ostaje ključna komplikacija koja prati respiratorno zatajenje koje je glavni uzrok smrtnosti (39). Ova infekcija također je dokazano prokoagulantno stanje, a komplikacije najčešće uključuju duboku vensku trombozu, plućnu emboliju te sistemsku arterijsku i vensku tromboemboliju. Nadalje, kod zaraženih bolesnika često se javlja trombotska mikroangiopatija koju karakterizira opsežna tromboza u kapilarima i arteriolama, što se klinički manifestira mikroangiopatskom hemolitičkom anemijom, trombocitopenijom i oštećenjem organa (40).

Često, nakon infekcije pluća, virusi mogu prijeći u krvotok i doći do bubrega, gdje nakupljanjem oštećuju podležće tkivo. Obdukcijски nalazi bolesnika za koje se pretpostavljalo da su preminuli od posljedica komplikacija COVID-19, a imali su i akutno bubrežno zatajenje (ABZ), doveli su do hipoteze da virus može prodrijeti u epitelne stanice bubrežnih tubula i

podocyte putem ACE2 receptora i tako izazvati izravnu nefrotoksičnost (41). Zahvaćenost bubrega kod SARS-CoV-2 infekcije uglavnom se očituje kao ozljeda bubrežnih tubula, a proteinurija je glavni klinički znak. Progresija je moguća sve do akutnog bubrežnog zatajenja koje je ipak blago do umjereno, ukoliko se radi o bolesnicima bez komorbiditeta te se očituje porastom kreatinina u serumu, hematurijom i/ili proteinurijom i hiperkalijemijom (42). Učestalost akutnog bubrežnog zatajenja doseže 9% u hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, ali je također zabilježena i kod 68% kritičnih bolesnika primljenih na jedinicu intenzivne njege (43). U američkoj studiji, točnije u istraživanju provedenom u New Yorku, od 5.700 hospitaliziranih bolesnika zaraženih SARS-CoV-2 virusom, njih 454 imalo je prethodnu bolest bubrega. Od tih 5.700 bolesnika, 81-om je bila potrebna transplatacija bubrega, a njih 553 je preminulo (44).

Iako se radi o infekciji koja se primarno prenosi zrakom, masivna ekspresija ACE2 receptora kroz gastrointestinalni trakt, posebno na površinskim epitelnim stanicama želuca, tankog i debelog crijeva uzrok je značajne simptomatologije u ovom organskom sustavu. Simptomi su uglavnom blagi i samoograničavajući te uključuju anoreksiju, proljev, mučninu, povraćanje i bol u trbuhu. Vrijeme njihove pojave varira, kod nekih se javljaju na početku bolesti, prije ostalih kliničkih manifestacija, dok se kod većine javljaju kasnije (45). Prema jednom sustavnom pregledu, procijenjena prevalencija gastrointestinalnih simptoma kod bolesnika s COVID-19 iznosi 17,6% (46). Često se bilježi blago do umjereno povišenje razine amino-transferaza, dok su znakovi ozbiljnog oštećenja jetre prilično rijetki. Suprotno tome, veća učestalost gastrointestinalnih simptoma i oštećenja jetre s izraženijim povišenjem aminotransferaza povezana je s teškim oblikom bolesti i često se javlja kod bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja (47).

### **1.1.6. Neurološki simptomi**

Ranija istraživanja su pokazala da humani koronavirusi ulaze u mozak putem sistemskog krvotoka ili kroz sinaptičke veze, ali mogu se širiti i retrogradnom neuronskom diseminacijom (48). Postoji mogućnost i da virus uđe u mozak putem olfaktornog puta, što potvrđuje činjenica da neki bolesnici klinički pokazuju poremećaje osjeta mirisa. SARS-CoV-2 prisutan u sistemskom krvotoku može ući u moždanu cirkulaciju gdje spori protok krvi, zbog hiperkoagulabilnog stanja unutar mikrovaskulature, olakšava interakciju proteina šiljka virusa s kapilarnim endotelom. Kapilarni endotel ima ACE2 receptore koji omogućuju česticama virusa da prođu kroz krvno-moždanu barijeru i uđu u mozak. U mozgu, čestice virusa zatim stupaju u interakciju s neuroglialnim stanicama koje također izražavaju ACE2 receptore kako

bi započele ciklus viralne diseminacije koji uzrokuje oštećenje neurona (49). Virus može ući i posredno, preko intenzivne sistemne upalne reakcije koja dovodi do već spomenute citokinske oluje što također rezultira uništenjem krvno-moždane barijere (50). Ova saznanja su potvrđena kod bolesnika kod kojih su pronađene čestice SARS-CoV-2 virusa u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) i uzorcima mozga nakon obdukcije (51).

Točnu prevalenciju neuroloških simptoma kod bolesnika s COVID-19 je teško odrediti, uspoređujući nekoliko studija ona se kreće između 35 i 65%. Ova promjenjiva učestalost značajnim je dijelom posljedica ograničene dostupnosti podataka i poteškoća u prepoznavanju neuroloških deficita kod teško oboljelih bolesnika koji su sedirani tijekom intubacije ili imaju encefalopatiju.

Glavne neurološke manifestacije variraju od kognitivnih do cerebrovaskularnih simptoma. U nedavnoj studiji iz Wuhana, od 214 hospitaliziranih bolesnika s COVID-19, neurološke manifestacije su se pojavile kod 78 bolesnika (36,4%). One su uključivale vrtoglavice, glavobolje, poremećaje okusa i mirisa, kao i akutne cerebrovaskularne bolesti, poremećaj svijesti i ozljedu skeletnih mišića (52). Također su dokumentirani i drugi poremećaji središnjeg živčanog sustava (SŽS) u vidu konfuzije, ataksije i epileptičnih napadaja. Preko 90% bolesnika s COVID-19 prijavilo je barem jedan subjektivni neurološki simptom, što naglašava važnost kasnijih neuroloških implikacija bolesti. Najčešći opći nespecifični neurološki simptomi koji se primjećuju kod bolesnika su glavobolja, smetenost i vrtoglavica (53).

Među različitim neuropsihološkim simptomima povezanim s COVID-19, kognitivni deficiti imaju istaknutu ulogu u otežavanju potpunog oporavka bolesnika. Oni obuhvaćaju različite sposobnosti poput radne memorije, pažnje, učenja, rješavanja problema i izvršnih funkcija (54). Prisutnost takve patologije često može značajno utjecati na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje pojedinaca, što se posebno primjećuje kod bolesnika starije životne dobi. Takve osobe često imaju poteškoće u učenju novih stvari i obavljanju zadataka koji se oslanjaju na pamćenje i kompleksno rasuđivanje, a utvrđeno je da su najviše pogođene kognitivne domene izvršne funkcije, brzina obrade informacija, pamćenje i pažnja (55).

Tijekom pandemije COVID-19 opći pojam koji se koristio za opisivanje ovakvih teškoća je "magla u mozgu" (*engl. brain fog*) (56). Često se istovremeno javlja osjetljivost na svjetlost i zvuk, tinitus te poremećaji raspoloženja poput anksioznosti, emocionalne nestabilnosti i disforije (57). Nadalje, u hipokampusu je zabilježena aktivacija mikroglije koja je povezana s inhibicijom neurogeneze, što bi moglo objasniti oštećenje formiranja memorije

kod bolesnika. Čini se da je aktivacija mikroglije posredovana trajno povišenim razinama molekule pod nazivom „C-C motiv kemokin 11“ (CCL11) koja je povezana s procesom starenja i inhibicijom neurogeneze (58).

Pretpostavlja se da SARS-CoV-2 može biti i faktor rizika za razvoj neurodegenerativnih bolesti kod zdravih osoba. Naime, cerebralna hipoperfuzija koja se opaža u kontekstu infekcije može ubrzati agregaciju i taloženje beta-amiloid proteina te izazvati agregaciju i abnormalno preklapanje drugih proteina poput tau, TDP-43 i alfa-sinukleina (59). Također se sugerira da virus može inducirati funkcionalnu inhibiciju acetilkolinških receptora i poremetiti ravnotežu između ekscitatornih i inhibitornih signala, što može biti rezultat izražavanja ACE2 receptora u glutamatergičkim i gabaergičkim neuronima (60).

### **1.1.7. Dijagnostika**

Rano otkrivanje infekcije SARS-CoV-2 virusom izuzetno je važno za kontrolu bolesti. Detekcija se provodi putem biomarkera koji ciljaju biološke pokazatelje bez negativnog utjecaja na tijelo. Kao biomarkeri u detekciji koriste se strukturni proteini, uključujući šiljasti (S) i nukleokapsidni (N) protein (61).

Postoji nekoliko dostupnih metoda za detekciju, uključujući serološke metode koje koriste enzime temeljene na njihovoj sposobnosti vezanja za SARS-CoV-2 i premazane antigenske pločice koje sadrže primarna i sekundarna antitijela, što rezultira proizvodnjom fluorescentnog signala koji se može analizirati. Ova metoda poznata je kao enzimski imunosorbentni test (ELISA) koji je brz i jeftin. Postoji i kemiluminiscentni imunotest (CLIA) koji koristi kemijske sonde koje mogu proizvesti svjetlosnu emisiju putem kemijske reakcije s označenim antitijelima protiv SARS-CoV-2 (62). CLIA je osjetljivija i brža u usporedbi s ELISA-om, ali je i skuplja.

Još jedan način za detekciju SARS-CoV-2 je putem molekularnih metoda kao što je tehnika polimerazne lančane reakcije u stvarnom vremenu (*engl. real-time polymerase chain reaction* - RT-PCR), koja uključuje pretvorbu RNA SARS-CoV-2 virusa u cDNA (*engl. complementary DNA*) pomoću enzima reverzne transkriptaze, a zatim se koristi RT-PCR za amplifikaciju DNA. Ovo je metoda koja se smatra zlatnim standardom. Ona je jako osjetljiva, ali i skuplja, s granicom detekcije od otprilike 250 genomskih kopija po mL (63).

Druge molekularne metode čine izotermno pojačanje posredovano petljom u stvarnom vremenu (RT-LAMP) koje ne zahtijeva termocikler i ima veću osjetljivost od običnog RT-



PCR-a te metagenomsko sekvenciranje temeljeno na amplikonu i hibridizacija nukleinskih kiselina pomoću mikronizova (64).

Najnovija tehnika za detekciju SARS-CoV-2 virusa je tehnika grupiranih međusobno raspoređenih kratkih palindromnih ponavljanja (CRISPR) u kombinaciji s fluorescencijom koja ima svoja ograničenja budući da se radi o prilično novoj tehnologiji koja još nije do kraja dorađena (65).

Laboratorijski nalazi su često nespecifični. Broj bijelih krvnih stanica obično je normalan ili snižen. Može doći do limfopenije, a broj limfocita manji od 1000 povezan je s teškim oblikom bolesti. Broj trombocita uobičajno je normalan ili blago snižen. C - reaktivni protein je obično povišen, a eritrocitna sedimentacija ubrzana, dok su razine prokalcitonina najčešće u normalnom rasponu. Visoka razina prokalcitonina može ukazivati na bakterijsku ko-infekciju. Jetreni enzimi, protrombinsko vrijeme, kreatinin, D-dimeri, kreatin fosfokinaza i laktat dehidrogenaza mogu biti povišeni, a visoke razine povezane su s teškim oblikom bolesti (66).

Što se tiče slikovne dijagnostike, rendgenska snimka prsnog koša obično pokazuje bilateralne infiltrate, ali u ranim stadijima bolesti može biti i normalna. CT snimka je osjetljivija i specifičnija te obično pokazuje infiltrate, zasjenjenja izgleda „mliječnog stakla“ i subsegmentalnu konsolidaciju (67). Svakako, vrijeme postavljanja dijagnoze kritičan je element u procesu prema liječenju, a potreba za bržom i preciznijom detekcijom uvijek postoji.

### **1.1.8. Prevencija**

Prevencija infekcije važna je zbog smanjenja mogućnosti transmisije virusa, očuvanja zdravlja pojedinca, izbjegavanja rizika od teškog oblika bolesti te smanjenja troškova zdravstvene zaštite. Nekoliko karakteristika ovog virusa otežava prevenciju, uključujući nespecifične simptome bolesti, visoku infektivnost čak i prije pojave simptoma tijekom inkubacijskog perioda, prijenos od strane asimptomatskih osoba, dug inkubacijski period, afinitet prema sluznicama poput konjunktive, produljeno trajanje bolesti te prijenos čak i nakon kliničkog oporavka.

SZO i druge organizacije izdale su nekoliko osnovnih smjernica za sprječavanje COVID-19, koje obuhvaćaju: redovito i temeljito pranje ruku, posebno nakon kontakta s zaraženim osobama ili njihovim okolišem, izbjegavanje dodirivanja lica, usta, nosa i očiju, pokrivanje usta i nosa prilikom kašljanja i kihanja, održavanje socijalne distance tako da se

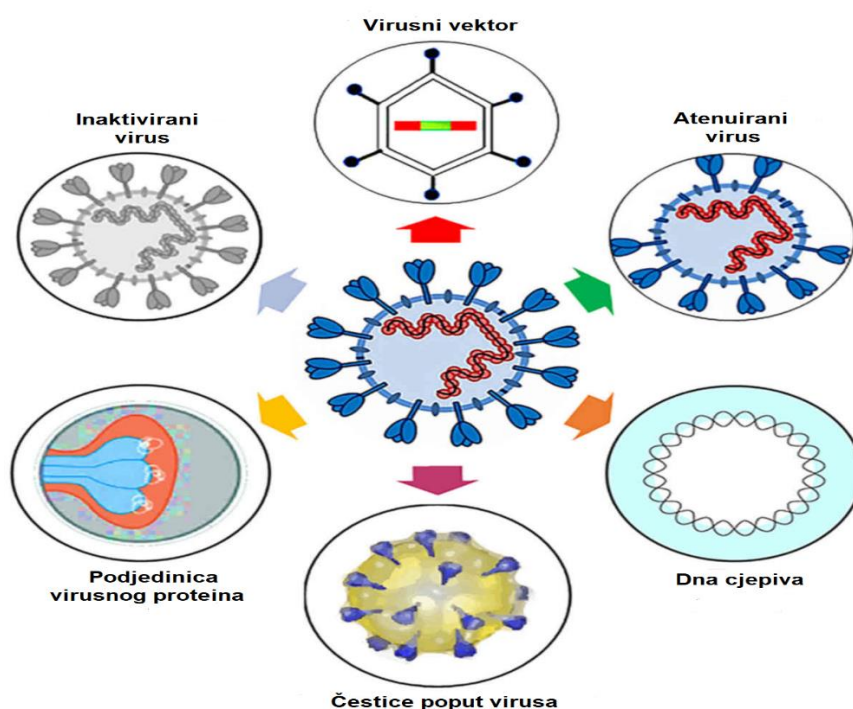
održava udaljenost od 2 metra prema drugim ljudima, samoizolacija u slučaju bolesti te nošenje zaštitne maske (68).

Kao i drugi koronavirusi SARS-CoV-2 može preživjeti u zraku do 3 sata i ostati prisutan na plastici do 72 sata, na nehrđajućem čeliku do 48 sati, na kartonu do 24 sata i na bakru do 4 sata (69). Kućna izolacija se preporučuje kako potvrđenim tako i potencijalnim bolesnicima. Prostori bi trebali biti prozračni i izloženi sunčevom svjetlu, što doprinosi uništenju virusa. Na razini zajednice, ljudi bi trebali biti upozoreni da izbjegavaju prenapučena područja i odgode nebitna putovanja na područja s visokom incidencijom bolesti. Svi kontakti s pozitivnom epidemiološkom anamnezom, uključujući i zdravstvene radnike, trebali bi provesti u samoizolaciji 14 dana od zadnjeg kontakta s zaraženom osobom. Bliskim kontaktom se smatra provedeno vrijeme u trajanju dužem od 15 minuta na udaljenosti manjoj od 2 metra od bolesnika uz napomenu da se navedeno dogodilo 48 sati prije pojave simptoma.

Tijekom pandemije zaštitne maske su izazivale kontroverze i učestalo bile predmet brojnih rasprava s obzirom na način prijenosa infekcije i veličinu same virusne čestice. Od opće populacije se zahtjevalo nošenje kirurških maski dok su maske izbora za medicinsko osoblje bile modeli N95 (filtrira >95% čestica zraka), FFP2 (filtrira >94% čestica zraka) i FFP3 (filtrira >99% čestica zraka) (70).

U vremenskom periodu od jedne godine od prvog identificiranja SARS-CoV-2 virusa, provedeno je niz kliničkih ispitivanja koja su nedvosmisleno pokazala da je COVID-19 moguće spriječiti cjepivom (71). Ubrzo su pokrenuta ispitivanja učinkovitosti u nekoliko zemalja te su u roku od 10 mjeseci na raspolaganju bili klinički ispitani proizvodi koji su trenutno primijenjeni na milijarde ljudi diljem svijeta. Nevjerojatna brzina razvoja cjepiva izazvala je brojna pitanja javnosti o sigurnosti i kvaliteti istog. Usporedbe radi, najkraći razvojni ciklus pod modernim mehanizmima odobrenja trajao je otprilike 5 godina za cjepivo protiv ebole, dok tipičan ciklus odobrenja cjepiva traje od 10 do 15 godina (72). Do sada je odobreno više od dvadeset cjepiva za hitnu uporabu. Među tim cjepivima, sedam je potpuno odobreno od strane SZO.

Potpuno odobrena cjepiva uključuju mRNA-1273 proizvođača Moderna, BNT16b2 proizvođača Pfizer/Biontech, Ad26.CoV2.S proizvođača Janssen/Johnson & Johnson, AZD1222, također poznato kao ChAdOx1 nCoV-19 proizvođača Oxford/Astrazeneca, Oxford/Astrazeneca formulacija poznata kao Covishield, BBIBP-CorV proizvođača Sinopharm i na kraju CoronaVac proizvođača Sinovac.



**Slika 4.** Vrste cjeviva.

Preuzeto i prilagođeno prema: Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG i sur. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges. *Int J Mol Med.* 2020;46:3–16.

Cjeviva protiv COVID-19 temelje se na novim tehnologijama (uglavnom mRNA i viralnim vektorima), zbog čega mnogi ljudi oklijevaju s cijepljenjem, posebno zbog nuspojava. Među najčešće prijavljenima su: umor, glavobolja, mišićna bol, groznica, bol i/ili crvenilo na mjestu uboda (73). Također su prijavljene i alergijske i anafilaktičke reakcije, tromboza i trombocitopenija te brojne druge (74,75). Jedna skupina cjeviva koriste mRNA koja kodira šiljasti (S) protein SARS-CoV-2 virusa, inkapsuliranu u lipidne nanočestice. mRNA-1273 sastoji se od nukleozidom modificirane mRNA koja kodira stabilnu formu SARS-CoV-2P antigena, koji izaziva snažan imunološki odgovor (76). Nakon što inkapsulirana mRNA uđe u stanicu, lipidna površina dobija pozitivan naboj, što olakšava otpuštanje mRNA u citosol. Cjevivo BNT16b2 također sadrži jednolančanu mRNA, ugrađenu u lipidnu nanočesticu. Ova mRNA kodira stabilnu membransku formu SARS-CoV-2 spike proteina pune dužine s dvije točkaste mutacije unutar središnje spirale (77).

Druga skupina cjepiva koristi sposobnost adenovirusa da zarazi stanice domaćina i proizvedu virusnu mRNA putem mehanizama istog. Detaljnije, cjepivo Ad26.CoV2.S sadrži rekombinantni nereplicirajući vektor adenovirusa serotipa 26 (Ad26), koji kodira SARS-CoV-2 spike protein pune dužine. S druge strane, cjepivo AZD1222, također poznato kao ChAdOx1 nCoV-19, sadrži nereplicirajući vektor adenovirusa (ChAdOx1), koji kodira S-glikoprotein SARS-CoV-2, zajedno s vodećom sekvencom tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) (77,78).

Osim cjepiva koja koriste mRNA i nereplicirajuće virusne vektorske DNA druga cjepiva koja su odobrena za hitnu upotrebu protiv SARS-CoV-2 uključuju cjepiva s proteinskim podjedinicama, inaktivirana cjepiva i cjepiva koje su temelje na kružnom DNA lancu.

### **1.1.9. Liječenje**

Liječenje COVID-19 se na temelju glavnih terapijskih ciljeva može podijeliti u dvije glavne kategorije od kojih jedna obuhvaća antivirusne lijekove, a druga liječenje usmjereno na domaćina.

Antivirusni lijekovi uključuju inhibitore polimeraze, inhibitore proteaze, inhibitore nukleotidne i nukleozidne reverzne transkriptaze, inhibitore ulaska i uklanjanja omotača i druge, dok terapija usmjerena na domaćina obuhvaća neutralizirajuća antitijela, inhibitore Janus kinaze i steroide.

U inhibitore RNA ovisne RNA polimeraze spadaju remdesivir i favipiravir. Remdesivir je nukleotidni prolijek, analog adenzina čiji aktivni metabolit može inhibirati aktivnost RNA polimeraze, koja je ključni enzim za replikaciju SARS-CoV-2 virusa (79). Međutim, klinički antivirusni učinak remdesivira i dalje je kontroverzan. Jedno kliničko ispitivanje nehospitaliziranih bolesnika s COVID-19 pokazalo je da je sigurnost lijeka bila prihvatljiva nakon 3 dana liječenja, a rizik od hospitalizacije ili smrti smanjen za 87% u usporedbi s placebo (80). Drugo kliničko ispitivanje također je pokazalo da remdesivir daje bolje rezultate od placebo te da je vrijeme oporavka odraslih osoba hospitaliziranih s COVID-19 i infekcijom donjeg respiratornog trakta skraćeno nakon liječenja istim (81). Međutim, druge studije, uključujući multicentrično ispitivanje provedeno u 10 bolnica u Hubeiju, Kini, nisu pokazale statistički značajnu razliku u kliničkom statusu bolesnika s COVID-19 koji su primali remdesivir u usporedbi sa standardnom skrbi (82). Također, istraživači su proučavali učinak kombinacije baricitiniba i remdesivira kod odraslih bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 te se pokazalo da je ta kombinacija učinkovitija od primjene samog remdesivira u skraćivanju vremena oporavka bolesnika s COVID-19 i ubrzanju poboljšanja kliničkih simptoma (83).

Što se tiče favipiravira, studije su pokazale da rana oralna monoterapija favipiravirom značajno skraćuje vrijeme oporavka bolesnika s blagim do umjerenim COVID-19 u usporedbi sa samom potpornom njegom (84).

Kombinacija lopinavira i ritonavira, kao predstavnika inhibitora proteaza, nije imala učinak na odrasle bolesnike s teškim oblikom COVID-19 u provedenim kliničkim studijama (85). Unatoč tome, druga istraživanja su pokazala kako navedena kombinacija može biti učinkovita ako se daje skupa s drugim lijekovima poput arbidola, interferona  $\beta$ 1b i ribavirina. Udružena s arbutolom pokazala je uspjeh u liječenju simptoma povezanih s upalom pluća, dok je primjenjena zajedno s interferonom  $\beta$ 1b i ribavirinom ublažila kliničku sliku, skratila vrijeme izlučivanja virusa i boravka u bolnici (86).

Azvedudin je nukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze koji posjeduje antivirusno djelovanje širokog spektra uključujući i HIV-1. Iako su istraživanja pokazala učinkovitost ovog lijeka (87), potrebne su daljnje studije na puno većem broju bolesnika kako bi se dokazala stvarna djelotvornost. Ipak, u srpnju 2022. godine lijek je odobren od strane nacionalne uprave za medicinske proizvode (88).

Molnupiravir je ribonukleozidni predlijek molekule N-hidroksicitidina koji je smanjio rizik od hospitalizacije ili smrti za oko 50% kod nehospitaliziranih odraslih osoba s blagim do umjerenim oblikom COVID-19 za koje je postojala opasnost lošeg ishoda (89).

Amantadin može prodrijeti kroz membranu lizosoma i spriječiti oslobađanje virusne RNA u stanice te na taj način blokirati rani stadij replikacije virusa. Jedna studija je pokazala zaštitni učinak ovog lijeka protiv COVID-19 no postojala su određena ograničenja kao što je mali uzorak bolesnika te su potrebna daljnja istraživanja kako bi se potvrdilo isto (90).

Za vrijeme pandemije jako popularni i široko primjenjivani lijekovi bili su azitromicin, klorokin te hidroksiklorokin. Studije su pokazale kako rutinska primjena azitromicina nije smanjila vrijeme oporavka, rizik od hospitalizacije niti rizik od naknadnog prijema u bolnicu ili smrti (91).

Hidroksiklorokin i klorokin dokazano ne smanjuju smrtnost bolesnika u usporedbi s standardnom njegom niti sprječavaju simptomatsku infekciju nakon izlaganja SARS-CoV-2 virusu (92). Kombinacija hidroksiklorokina i azitromicina također nije poboljšala kliničke ishode bolesnika te je njena primjena bespotrebna (93).

Prvo učinkovito monoklonsko antitijelo protiv SARS-CoV-2 bilo je LY-CoV555 (bamlanivimab). Naime, ovaj lijek pokazao je snažno vezanje za ACE2 receptor i neutralizirajuću aktivnost te je smanjio količinu virusa u uzorcima respiratornog trakta čak i pri niskim dozama. U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, količina virusne RNA značajno je smanjena (94). Međutim, zbog svog monovalentnog afiniteta, monoklonska protutijela ograničena su samo na jedan epitop te mogu postati neučinkovita protiv mutiranih oblika virusa. Stoga su istraživači spojili dva monoklonska antitijela, etesevimab i bamlanivimab. Ova kombinacija pokazala je veću učinkovitost od monoterapije bamlanivimabom u smanjenju količine virusa kod ambulantnih bolesnika s blagim do umjerenim simptomima (95). Zbog visoke učestalosti Omicron varijante virusa, Uprava za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država je povukla ovu kombinaciju za prevenciju ili liječenje bolesti. Jedino neutralizirajuće monoklonsko protutijelo koje je odobreno za hitnu upotrebu je bebtelovimab jer su Iketani i suradnici pokazali otpornost Omicron varijante na 17 neutralizirajućih protutijela isključujući bebtelovimab (96).

Koncentracije proinflammatoryh citokina i kemokina u serumu su povećane kod bolesnika s teškim oblikom COVID-19 i povezane su s ishodom bolesti. JAK/STAT put regulira djelovanje niza upalnih citokina i faktora rasta prenoseći signale s receptora u staničnoj membrani do jezgre, što rezultira snažnom aktivacijom imunološkog sustava. Stoga inhibitori proteinskih kinaza ovog signalnog puta poput baricitiniba, ruxolitiniba, tofacitiniba i nerizutiniba imaju značajan klinički učinak na poboljšanje ishoda liječenja hospitaliziranih bolesnika i koriste se kao terapija za COVID-19 jer inhibiraju virusom induciranu imunološku aktivaciju i signalizaciju upale (97). Zbog snažne aktivacije imunoloških mehanizama i već spomenute citokinske oluje potencijalna učinkovitost kortikosteroidne terapije također je dovedena u pitanje. U početku se nije preporučavala zbog sposobnosti suzbijanja imunološkog odgovora od strane takvih lijekova no nakon provedbe nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja, kortikosteroidi su se pokazali korisnima u poboljšanju preživljenja teških slučajeva COVID-19 (98). Unatoč velikom broju provedenih studija i istraživanja puno je prostora za napredak u efektivnom liječenju ove bolesti.

## **1.2. Osobitosti kognitivnog statusa**

### **1.2.1. Kognitivne funkcije**

Kada govorimo o kognitivnim funkcijama, podrazumijevamo sposobnosti kao što su govor, čitanje, pisanje, računanje, pažnja, pamćenje, složene motoričke aktivnosti (praksija) te izvršne funkcije kao što su donošenje odluka, postavljanje ciljeva, planiranje, kritičko prosuđivanje i procjena.

Kognitivne funkcije se mogu podijeliti na lokalizirane i nelokalizirane. Lokalizirane kognitivne funkcije uključuju sposobnost govora, čitanja, pisanja, računanja, prepoznavanja i naučenih vještina pokreta, a povezane su s dominantnom hemisferom mozga (angularni girus parijetalnog režnja, supramarginalni girus parijetalnog režnja ili premotorički dio frontalnog režnja). Mnogi kliničari podcjenjuju važnost kognitivnih disfunkcija kod svojih bolesnika bilo zato što smatraju da su blage ili zbog nedostatka znanja i alata za njihovo kvantificiranje. Radi se o mentalnim sposobnostima koje omogućuju obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti te deficit istih uzrokuje strah, zabrinutost, depresiju i neadekvatno funkcioniranje.

### **1.2.2. Patologija kognitivnih funkcija**

Dva najčešća uzroka kognitivnih deficita su različite bolesti i starenje. Sposobnost pamćenja dostiže vrhunac do 25. godine, nakon čega se polako pogoršava brzinom od otprilike 0,5% godišnje. Izuzetak je verbalno pamćenje koje doseže vrhunac otprilike u dobi od 45 godina i ostaje stabilno veći dio životnog vijeka. Perceptivna brzina dostiže vrhunac u dobi od 25 godina, ali pokazuje najbrži pad. Zadaci prostornog kretanja, induktivno zaključivanje i prostorna orijentacija dosežu vrhunac u kasnim četrdesetima i polako opadaju nakon toga. Numerička sposobnost također dostiže vrhunac u kasnim četrdesetima, ali ima brži pad (99).

Stanično starenje neurona i mikroglije ključno je za sveukupno starenje mozga. Te promjene uključuju iscrpljivanje neuralnih matičnih stanica, povećanu staničnu apoptozu, agregaciju proteina, disfunkciju mitohondrija s povećanim stvaranjem reaktivnih kisikovih radikala, oksidativno oštećenje proteina i lipida te nakupljanje oštećenja DNA (100). U ranim fazama procesa starenja dolazi do povećanog intraneuronalnog utoka kalcija i smanjenja mehanizama za njegovo uklanjanje. Događa se nekoliko promjena na fiziološkim i molekularnim razinama koje utječu na ukupnu homeostazu kalcija u neuronima čineći ih osjetljivijima na neurodegeneraciju, a čak i male varijacije u razini kalcija su smrtonosne (101).

Ove molekularne promjene dovode do promjena u anatomskoj strukturi mozga, smanjuje se broj neurona, a volumen mozga smanjuje se otprilike 5% svakog desetljeća nakon 40. godine.

Mozak je odgovoran za jednu petinu ukupne potrošnje energije tijela te je starenje mozga također povezano i s smanjenim unosom glukoze, što je posljedica smanjenog izražaja neuralnih transportera glukoze: GLUT-3 i GLUT-4 (102). Budući da je glukoza glavni supstrat u procesu oksidativne fosforilacije njen nedostatak rezultira smanjenom proizvodnjom adenozin trifosfata (ATP-a). Oštećenje tog sustava također dovodi do povećane proizvodnje reaktivnih kisikovih radikala i oksidativnog oštećenja mitohondrija i neurona u cjelini.

Spektar kognitivne disfunkcije se često svrstava u četiri kategorije koje uključuju: kognitivno opadanje sa starenjem, subjektivno kognitivno oštećenje, blago kognitivno oštećenje i demenciju.

Blago kognitivno oštećenje ili blagi neurokognitivni poremećaj predstavlja stanje između normalnog starenja i demencije koje može napredovati u demenciju, najčešće u obliku Alzheimerove bolesti. Prevalencija blagih kognitivnih oštećenja kod osoba starijih od 60 godina iznosi otprilike 6,7% do 25,2% (103). Biomarkeri koji su povezani s napredovanjem blagih kognitivnih oštećenja u Alzheimerovu bolest su pozitivan rezultat amiloidne pozitronske emisijske tomografije (PET), prisutnost genotipa apolipoproteina E4, abnormalne razine tau proteina u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) te prisutnost tau proteina u strukturama lateralnog temporalnog režnja na PET snimkama (104).

Kognitivni testovi imaju ključnu ulogu u kliničkoj evaluaciji osoba s blagim kognitivnim oštećenjima, a Montreal Cognitive Assessment (MoCA) test se preporučuje kao test izbora. Osjetljivost i specifičnost ovog testa iznose 80,48% odnosno 81,19% (105). Uzroci kognitivne disfunkcije mogu biti različiti i obuhvaćaju sistemske poremećaje, neurološke bolesti, lijekove i psihijatrijske poremećaje. Često su moguća tri krajnja ishoda: povratak normalnom stanju, stabilnost ili napredovanje u demenciju, a to najčešće ovisi o patogenezi.

### **1.2.3. Dijagnostika i evaluacija kognitivnih disfunkcija**

Razumijevanje važnosti kognitivnih funkcija u medicini ovisi o sposobnosti medicinskog osoblja da je „izmjere“. Testiranje kognitivne funkcije odnosi se na procjenu koliko dobro različite mentalne sposobnosti funkcioniraju u određenom trenutku. Mnogi aspekti deficita određenih funkcija su teško primjetni, a neki se ne mogu identificirati bez primjene odgovarajućih testova. Procjena se izvršava zahtjevanjem od pojedinca da izvrši



zadatke koji uključuje aspekt kognitivne funkcije koja se istražuje. Naprimjer, ako se procjenjuje pamćenje, test uključuje memoriranje informacija, a rezultat odražava koliko dobro su informacije zapamćene (106).

Tijekom posljednjih 150 godina razvijeno je tisuće kognitivnih testova, no zbog različitih mjerila teško je generalizirati nalaze i usporediti rezultate između različitih studija. Stoga većina istraživača smatra da bi standardizacija testova bila poželjna. Najvažnije karakteristike dobrog testa obuhvaćaju visoku pouzdanost, korisnost i valjanost (107).

Za dijagnosticiranje i liječenje bolesnika s pritužbama na kognitivne smetnje, kliničari primjenjuju sistematičan pristup koji uključuje identifikaciju prisutnosti i težine oštećenja pogođene kognitivne domene, moguće osnovne uzroke i najprikladnije intervencije. Razgovor s bolesnikom trebao bi uključivati pitanja o simptomima i tipičnom tijeku dana. Također, potrebno je obratiti pozornost na emocionalno stanje bolesnika, društveno ponašanje, govor, izraze lica i svijest. Korisno je otići korak unatrag i saznati o kognitivnim postignućima bolesnika, uključujući obrazovanje, zanimanje i životne uvjete (108).

Anamneza pokriva sve kognitivne domene: pamćenje, pažnju, jezik, vizualno-prostornu obradu, izvršne funkcije i društveno ponašanje te je na temelju nje moguće raspoznati razinu oštećenja i dobiti uvid radi li se o subjektivnom kognitivnom padu (SKP), blagom kognitivnom oštećenju (BKO) ili demenciji (109).

Bolesnici trebaju biti testirani na hipotireozu i nedostatak vitamina B12, jer ove bolesti predstavljaju reverzibilan uzrok kognitivnog pada koji se može poboljšati liječenjem (110,111). Ovisno o kliničkom kontekstu, moguće je razmotriti i dodatne laboratorijske pretrage poput folata, vitamina D, pretrage na teške metale, sedimentacije eritrocita, C-reaktivnog proteina, antinuklearnih antitijela i serologije na lajmsku bolest (112).

U idealnim uvjetima, svi bolesnici s kognitivnim oštećenjima trebaju napraviti slikovnu pretragu mozga. Slikovna pretraga mozga nije indicirana kod bolesnika s subjektivnim kognitivnim padom jer se normalne promjene povezane sa starenjem mogu preklapati s ranim atrofičnim promjenama koje se javljaju u neurodegenerativnim bolestima. Iako su kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) prihvatljive, pretraga izbora kod kognitivnih oštećenja je magnetska rezonanca bez kontrasta, koja ima veću dijagnostičku vrijednost i izbjegava ionizirajuće zračenje (113).

#### 1.2.4. Liječenje kognitivnih disfunkcija

Prednost u liječenju oštećenja bilo koje kognitivne funkcije uvijek ima otklanjanje osnovnog uzroka. Neki od najčešćih uzroka uključuju: hipertenziju, dijabetes, pušenje, hipotireozu i opstruktivnu apneju u snu. Do danas, ne postoje odobreni tretmani koji su pokazali sposobnost modificiranja kognitivnih poremećaja, iako su mnogi predmet kliničkih ispitivanja.

Dostupni lijekovi su uglavnom usmjereni na simptomatsko liječenje. Inhibitori acetilkolinesteraze, kao što su donepezil, galantamin i rivastigmin, indicirani su za uporabu kod Alzheimerove bolesti, ali također mogu biti učinkoviti i kod vaskularne demencije i demencije s Lewyjevim tjelešcima. Cilj liječenja je poboljšanje ili stabilizacija pamćenja i pažnje inhibicijom razgradnje acetilkolina, neurotransmitera kojeg oslobađaju kolinergički neuroni u bazalnom dijelu prednjeg mozga, području koje je primarno pogođeno Alzheimerovom bolešću (114). Memantin je nekompetitivni antagonist N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora i djeluje blokirajući učinke glutamata i regulirajući ekspresiju NMDA receptora. Indiciran je za uporabu u umjerenim do teškim stadijima Alzheimerove bolesti, a postoje i dokazi koji podržavaju njegovu uporabu kod blagih do umjerenih stadija vaskularne demencije (115).

Važno je da bolesnici sa subjektivnim kognitivnim smetnjama, blagim kognitivnim oštećenjima i demencijom održavaju aktivan stil života, bilo da se radi o tjelesnoj, mentalnoj ili društvenoj aktivnosti. Istraživanja su pokazala da vježbanje može poboljšati ili stabilizirati funkcionalno stanje i kognitivne sposobnosti te izravno doprinosi sinaptogenezi, neurogenezi i održava vaskularno zdravlje. Također, ističe se korist od kognitivno stimulirajućih aktivnosti poput rješavanja zagonetki, sudjelovanja u računalnim igrama ili programima virtualne stvarnosti.

Mediterranski način prehrane povezan je s nižim rizikom napredovanja blagog kognitivnog oštećenja u demenciju (116). Postoje različite vrste prehrambenih suplemenata koji se koriste s ciljem očuvanja i poboljšanja kognitivnih funkcija. Međutim, ne postoje podaci koji uspoređuju placebo učinak sa učincima suplemenata poput omega-3 masnih kiselina, soje, folne kiseline, vitamina B, D, E, C ili  $\beta$ -karotena u prevenciji blagog kognitivnog oštećenja. Ginkgo biloba je također vrlo popularan suplement, ali trenutni dokazi o njegovoj korisnosti su nedostatni (117).

Neurorehabilitacija je multidisciplinarni pristup čiji je cilj optimizirati oporavak, smanjiti simptome i poboljšati kvalitetu života bolesnika. Ovaj rehabilitacijski pristup uključuje suradnju različitih stručnjaka, a veliku ulogu imaju neuropsiholozi. Oni procjenjuju kognitivne

funkcije, kao što su pažnja, pamćenje, percepcija i izvršne funkcije te koriste različite tehnike i strategije za poboljšanje istih. Uz napredak u tehnologiji, postoje i inovativne metode neurorehabilitacije koje koriste robotiku, umjetnu inteligenciju i virtualnu stvarnost, a sve s ciljem postizanja najboljeg mogućeg oporavka, smanjenja invaliditeta, poboljšanja kvalitete života i integracije bolesnika natrag u društvenu zajednicu.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

**Cilj istraživanja:**

Cilj istraživanja je ispitati utjecaj COVID-19 na kognitivne funkcije bolesnika i utvrditi postoji li povezanost između bolesti i patoloških rezultata neuropsiholoških testova. Nadalje, cilj je utvrditi hoće li simptomi prijavljeni nakon preboljele infekcije biti potvrđeni neuropsihološkom evaluacijom.

**Hipoteze:**

1. COVID-19 uzrokuje probleme s pamćenjem.
2. COVID-19 doprinosi oštećenju vizuo-perceptivne funkcije.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### 3.1. Ispitanici

U istraživanje su uključena 33 ispitanika, od kojih su 10 muškarci, a 23 žene. Svi se nalaze u dobnoj skupini od 18 do 58 godina. Kriterij uključenja je dokazano prethodno preboljen COVID-19 nakon kojeg je uslijedio subjektivan osjećaj disfunkcije određenog kognitivnog aspekta. Kriterij isključenja su nepostojanost prethodno preboljelog COVID-19 i postojanost druge podležeće neurološke bolesti koja je mogla dovesti do kognitivne disfunkcije.

### 3.2. Ustroj, metode i protokol istraživanja

Istraživanje je provedeno na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, datum rođenja, godine školovanja i dominantna ruka te je također zabilježen datum neuropsihološkog pregleda. Svaki bolesnik je evaluiran kroz 25 testova kognitivne funkcije koji uključuju: Montrealsku kognitivnu procjenu (*engl. Montreal Cognitive Assessment – MoCA*), Reyev test složene figure (*engl. The Rey complex figure test – RCFT*), test fonološke fluentnosti (*engl. phonological fluency test*), test semantičke fluentnosti (*engl. semantic fluency test*), matrice pažnje (*engl. attention matrices*), test povezivanja tragova (*eng. trail making test*), test nizova brojeva (*engl. digit span test*), test poticanja na razmišljanje i jezične sposobnosti (*engl. prosa cognitive test*), test pet točaka (*engl. five point test*), test zamjene slova brojevima (*engl. digit-letter substitution test*), Corsi kognitivni test (*engl. Corsi cognitive test*) te njihove varijacije.

MoCA je neuropsihološki instrument koji se koristi za procjenu općeg kognitivnog funkcioniranja, posebno u detekciji blagog kognitivnog oštećenja i ranog otkrivanja demencije. Široko je prihvaćen i često korišten test koji se provodi širom svijeta, a sastoji se od serije pitanja i zadataka kao što su ponavljanje riječi, crtanje sata, prepoznavanje slika, rješavanje problema i slično. Uključuje testiranje memorije, pažnje, koncentracije, jezičnih sposobnosti, vizuoprostorne percepcije, izvršnih funkcija i orijentacije u vremenu i prostoru.

Reyova kompleksna figura je test koji se koristi za procjenu vizualno-prostornih sposobnosti, pamćenja, perceptivnih i motoričkih vještina. Sastoji se od jedinstvenog crteža složenog oblika konstruiranog od različitih geometrijskih i simetričnih dijelova. Ispitanik mora pažljivo promatrati crtež i točno ga precrtati. Nakon određenog vremena se ispitanika ponovno zamoli da nacрта isti crtež ovaj put bez prethodnog promatranja istog. Test pruža informacije o kapacitetu vizualnog pamćenja, perceptivnim strategijama, organizaciji vizualnih informacija i koordinaciji vizuomotornih sposobnosti.

Nadalje, test fonemske fluentnosti se koristi za procjenu verbalne fluencije, posebno na fonološkoj razini. Zahtijeva od ispitanika da navede što više riječi koje počinju određenim slovom ili određenom fonemskom jedinicom unutar određenog vremenskog ograničenja. Na primjer, ispitanik može biti upitan da izgovori što više riječi koje počinju slovom „P“, „S“ ili „K“ u roku od jedne minute. Cilj je procijeniti jezične sposobnosti ispitanika, kao što su fonološka svjesnost, brzina obrade i leksička baza riječi.

Test semantičke fluentnosti je neuropsihološki test koji se koristi za procjenu verbalne fluencije na semantičkoj razini. Zahtijeva od ispitanika da navede što više riječi određene kategorije unutar vremenskog ograničenja. Na primjer, ispitanik može biti upitan da izgovori što više riječi povezanih s hranom, životinjama, bojama ili bilo kojom drugom kategorijom, a veći broj navedenih riječi korelira s boljim rezultatom. Test pruža informacije o sposobnosti ispitanika da navede riječi povezane s određenom temom ili kategorijom.

Matrice pažnje se koriste za procjenu vizualne pažnje, koncentracije i kognitivne fleksibilnosti. Test se sastoji od niza matrica koje sadrže različite oblike, brojeve ili slova. Ispitanik treba pažljivo pregledati matricu i pronaći određeni uzorak, broj ili slovo unutar iste. Cilj je procijeniti sposobnost ispitanika da održava pažnju, prepoznaje i fokusira se na ciljane elemente unutar vizualnih matrica te da brzo identificira i rješava zadatke.

Test povezivanja tragova koristi se za procjenu različitih kognitivnih funkcija uključujući pažnju, mentalnu fleksibilnost, vizuomotornu koordinaciju i izvršne funkcije. Sastoji se od dva dijela, testa povezivanja tragova - A i testa povezivanja tragova - B, koji se često koriste zajedno. Test povezivanja tragova - A zahtijeva od ispitanika da povezuje brojeve koji su raspoređeni nasumično na papiru. Ispitanik mora brzo i precizno povući liniju između brojeva u rastućem redoslijedu. Cilj ovog dijela testa je procijeniti vizuomotornu koordinaciju i osnovne kognitivne sposobnosti. Test povezivanja tragova - B uključuje povezivanje brojeva i slova naizmjenično. Ispitanik mora povući liniju između brojeva koji su raspoređeni u rastućem redoslijedu, ali i između slova abecede koja su raspoređena u abecednom redoslijedu. Ovaj dio testa zahtijeva veću mentalnu fleksibilnost, pažnju i veću razinu izvršnih funkcija u usporedbi s testom povezivanja tragova - A.

Test nizova brojeva je test koji se koristi za procjenu radne memorije, koncentracije i pažnje. Sastoji se od dijela za praćenje (*engl. forward digit span*) i dijela za reprodukciju (*engl. backward digit span*), koji se često provode zajedno. *Forward digit span* test zahtijeva od ispitanika da ponovi niz brojeva u istom redoslijedu u kojem mu je i prezentiran. Ispitaniku se



prikazuje niz brojeva jedan po jedan, a zatim ih treba ponoviti. Brojevni slijed se postupno povećava u duljini, a cilj je procijeniti kapacitet kratkoročne radne memorije i sposobnost održavanja informacija u pamćenju. *Backward digit span* test zahtijeva od ispitanika da ponovi niz brojeva u obrnutom redoslijedu u kojem mu je prezentiran. Ovdje se također prikazuje niz brojeva, ali ispitanik treba ponoviti brojeve u obrnutom redoslijedu. Ovaj dio testa procjenjuje sposobnost obrade i manipulacije informacija u radnoj memoriji.

Proza kognitivni test koristi se za procjenu jezičnih sposobnosti i verbalne fluencije. Ispitanik nakon pročitano g teksta koji se sastoji od nekoliko rečenica s posebno naglašenim određenim riječima i brojevima mora ponoviti što je moguće više riječi te isto učiniti i nakon deset minuta bez prethodno ponovljenog teksta. Cilj je procijeniti brzinu razmišljanja, fleksibilnost jezičnog izražavanja, verbalnu fluenciju i organizaciji misli.

Test pet točaka neuropsihološki je test koji se koristi za procjenu izvršnih funkcija, posebno fleksibilnosti razmišljanja, mentalne brzine i planiranja. Test se sastoji od matrice ispunjene četverokutima koji sadrže pet točaka. Ispitanik mora nacrtati što više različitih crteža u datom vremenu. Crteži mogu uključivati različite kombinacije veza između točaka, primjerice povezivanje samo svake druge točke ili povezivanje točaka u određenom redoslijedu. Ispitanik mora nacrtati što više crteža i primjeniti strategiju kako se isti ne bi ponavljali što zahtijeva kognitivnu fleksibilnost i brzo razmišljanje. Cilj je procijeniti brzinu planiranja, vizuomotornu koordinaciju i mentalnu brzinu.

Test zamjene slova brojevima koristi se za procjenu brzine obrade, vizuomotornih sposobnosti i radne memorije. Zahtijeva od ispitanika da brzo zamijene određena slova brojevima prema predloženom ključu. Ispitanik to mora učiniti u određenom vremenskom ograničenju te se bilježi broj ispravnih zamjena koje je izvršio. Test pruža informacije o sposobnosti ispitanika da brzo reagira, usklađuje vizualne i motoričke informacije te da održava pažnju i koncentraciju tijekom zadatka.

Corsi kognitivni test, poznat i kao Corsi blokovi test, koristi se za procjenu vizualne kratkoročne memorije i prostorne obrade informacija. Uključuje niz blokova koji su raspoređeni na stolu ili na računalnom zaslonu. Ispitanik mora pratiti redoslijed dodira blokova koji mu ispitivač pokazuje. Nakon toga, ispitanik treba točno reproducirati redoslijed dodira blokova koji je vidio, koristeći vlastite dodire. Test se obično sastoji od nekoliko razina težine, pri čemu se duljina niza blokova postupno povećava kako bi se procijenila radna memorija i sposobnost zadržavanja informacija. U drugoj varijaciji ovog testa ispitanik mora pokazati

točan redoslijed, ali unatrag, tako da je prvi blok kojeg ispitanik pokazuje zadnji blok kojeg je ispitivač zadao. Cilj testa je procijeniti vizualno prostornu memoriju ispitanika, sposobnost vizualne percepcije i mentalnu fleksibilnost.

Sirovi rezultati testova korigirani su standardnom referentnom vrijednosti za dob, spol i godine školovanja koja odgovara bolesniku te je tako dobiveni rezultat kontroliran u referentnom intervalu svakog testa.

### **3.3. Statistička analiza**

Za obradu i vizualizaciju podataka korišten je računalni program MedCalc (verzija 19.1.2). Normalnost distribucije podataka procijenjena je Shapiro-Wilk testom. Podaci su prikazani kao aritmetička sredina (95% interval pouzdanosti) ili medijan [interkvartilni raspon], dok su kategorijske varijable su prikazane kao cijeli brojevi i postotci.

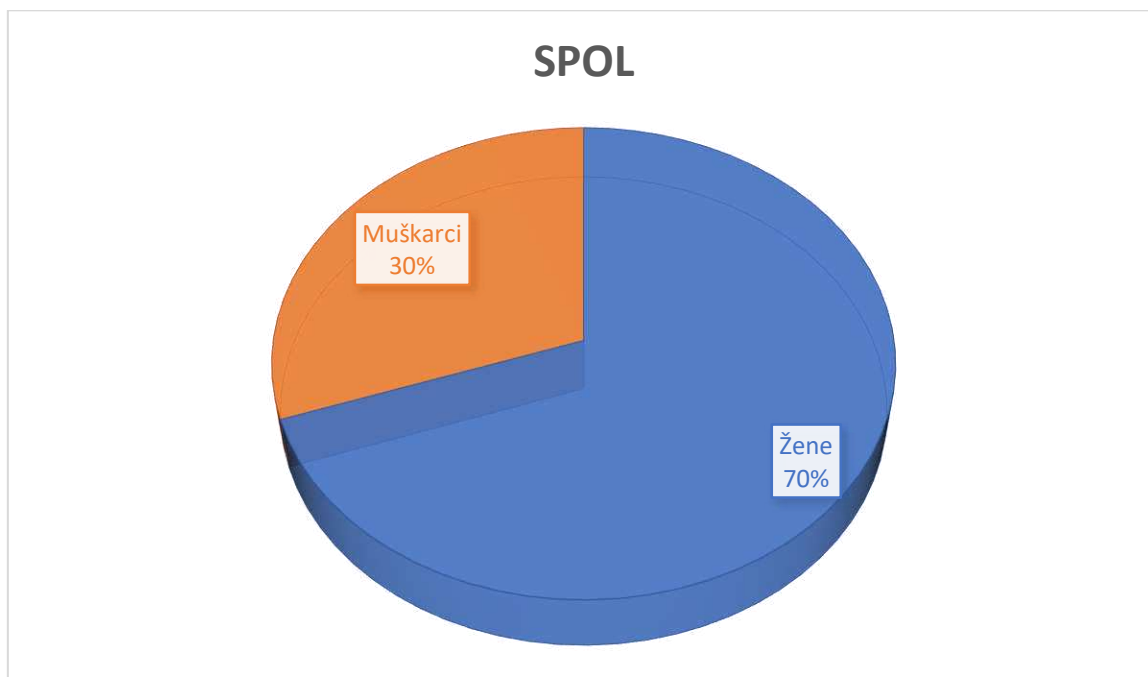
### **3.4. Etička načela**

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podatci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravilima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.) Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Split rješenjem Klasa: 500-03/23-01/83; Ur.broj: 2181-147/01/06/LJ.Z.-23-02 od 4. svibnja 2023.

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. Karakteristike ispitanika

U istraživanje su uključena 33 ispitanika, od kojih su 10 muškarci, a 23 žene (Slika 5.). Najmlađi ispitanik ima 18 godina, a najstariji 58 godina. Medijan starosne dobi iznosi 36 godina. Najmanji broj godina školovanja kod ispitanika je 10, a najveći 25, dok medijan iznosi 14 godina. Svi ispitanici su dominantno dešnjaci.

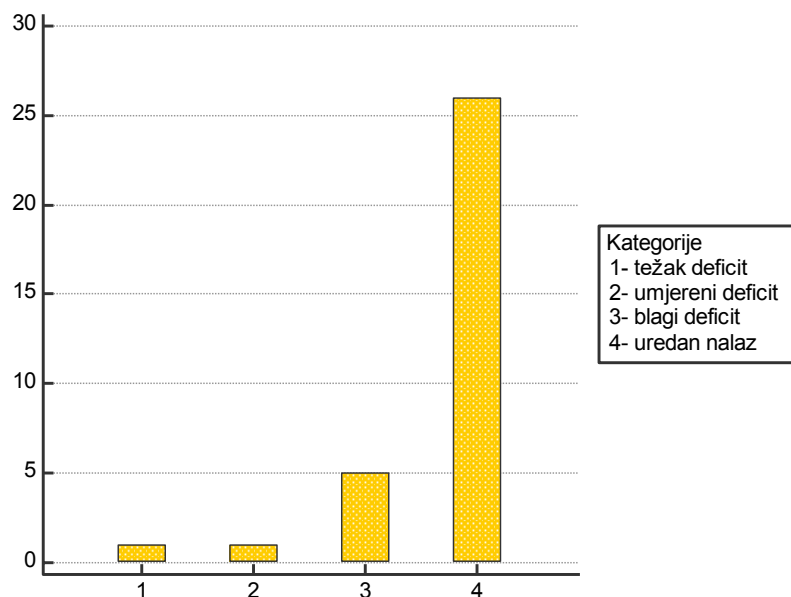


**Slika 5.** Raspodjela ispitanika prema spolu

#### 4.2. Testovi kognitivne funkcije

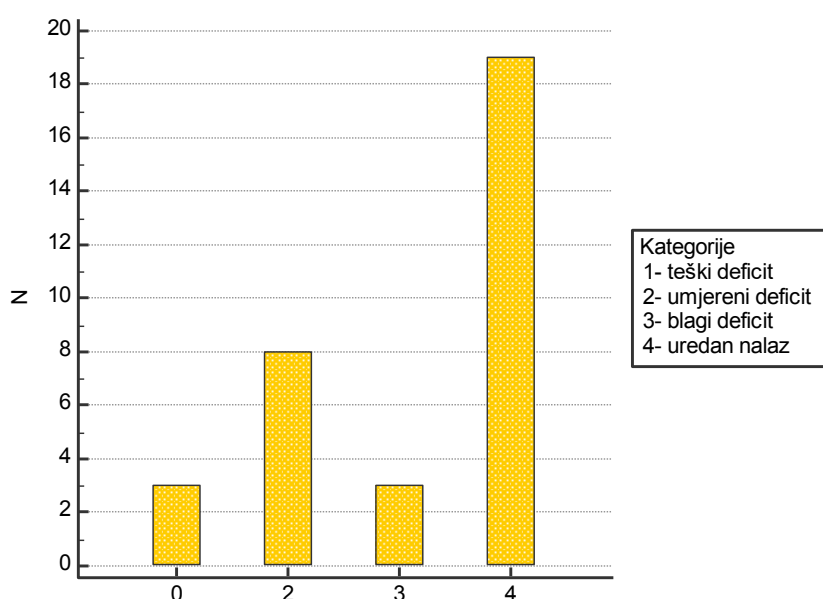
Nakon primjenjene korekcije nad rezultatima MoCA testa ispitanici su postigli medijan vrijednosti od 29 [IKR: 27-29,2]. Budući da kriterij urednog nalaza uključuje rezultat veći ili jednak 26, aspekti kognitivnih funkcija poput memorije, pažnje, koncentracije i vizuoprostorne percepcije evaluiranih ovim neuropsihološkim instrumentom su očuvani.

Nadalje, promatrajući rezultate testa Reyove kompleksne figure ispitanici su u prosjeku postizali vrijednost od 33,2 (95% IP: 32,7-33,7) te je većina ispitanika svrstana u kategoriju urednog nalaza (78,8%), dok je drugi po učestalosti bio blagi deficit (15,2%) (Slika 6.).



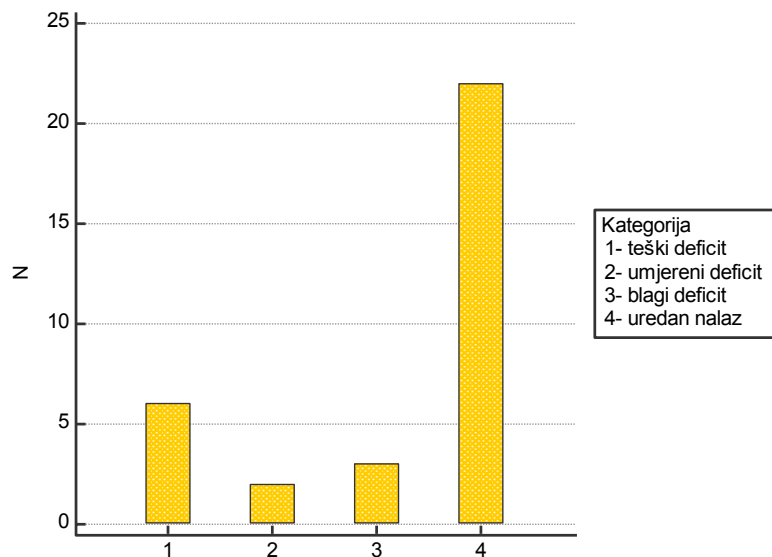
**Slika 6.** Podjela ispitanika po kategorijama (Reyova kompleksna figura)

Nakon 15 minuta ispitanici su bili zamoljeni da ponovno iz sjećanja nacrtaju već prikazanu figuru te je dobivena prosječna vrijednost novog testa Reyove kompleksne figure koja je iznosila 16,5 (95% IP: 14,4-18,6). 57,6% ispitanika pripalo je kategoriji s urednim nalazom, dok je 24,2% ispitanika pripalo kategoriji s umjerenim deficitom (Slika 7.). Za te bolesnike možemo reći da su pokazali odstupanja u vizualno-prostornoj memoriji, sposobnosti reprodukcije i prepoznavanja oblika kao i u perceptivnim i motoričkim vještinama.



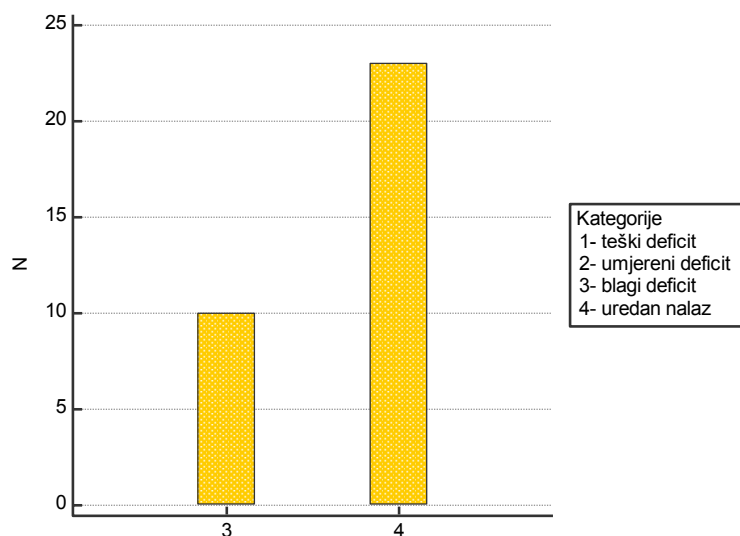
**Slika 7.** Podjela ispitanika po kategorijama (Reyova figura s odgođenim dosjećanjem)

Kod testa fonemske fluentnosti prosječna postignuta vrijednost iznosila je 34,2 (95% IP: 30,5-37,8) te je 66,7% ispitanika pripalo kategoriji s urednim nalazom, dok je čak 18,2% ispitanika pripalo kategoriji s teškim deficitom (Slika 8.). Pogođeni aspekti kognitivnih funkcija uključuju fonološku svjesnost, leksičku bazu riječi, brzinu obrade i generativnu fleksibilnost.



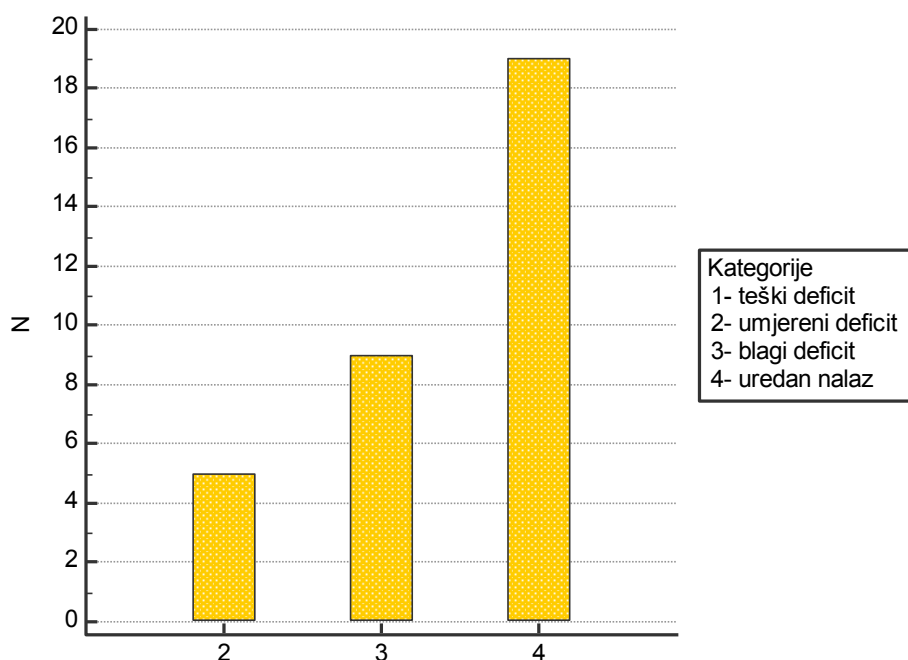
**Slika 8.** Podjela ispitanika po kategorijama (test fonemske fluentnosti)

Nakon što je rezultat testa povezivanja tragova –A oduzet od rezultata testa povezivanja tragova – B te dobivena rezultatska vrijednost korigirana, prosječno je iznosila je 47,1 (95% IP: 41,0-53,1) te je 69,7% ispitanika pripalo kategoriji s urednim nalazom i 30,3% ispitanika kategoriji s blagim deficitom (Slika 9.). Za te ispitanike možemo reći da su pokazali odstupanja kod domena kognitivnih funkcija koje ovi testovi obuhvaćaju poput pažnje, mentalne fleksibilnosti, vizuomotorne koordinacije i izvršnih funkcija.



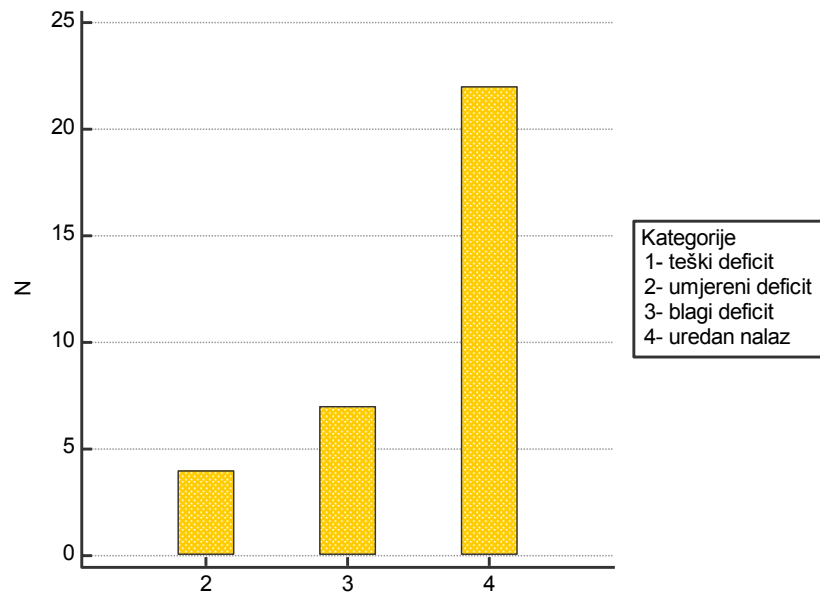
**Slika 9.** Podjela ispitanika po kategorijama (testa povezivanja tragova B-A)

Kod dijela za praćenje testa nizova brojeva ispitanici su u prosjeku postizali rezultat 6,2 (95% IP: 5,8- 6,5) te 57,6% ispitanika ima uredan nalaz, 27,2% blagi deficit i 15,2% umjereni deficit aspekata kognitivnih funkcija promatranih testom koji uključuju radnu memoriju, koncentraciju i pažnju (Slika 10.).



**Slika 10.** Podjela ispitanika po kategorijama (test nizova brojeva - praćenje)

Nadalje, kod dijela za reprodukciju testa nizova brojeva ispitanici su postigli medijan vrijednosti od 4,5 (IKR: 4,26-5,85) te ih 66,7% ima uredan nalaz, 21,2% ima blagi deficit i 12,1% ima umjereni deficit (Slika 11.). Deficitarni rezultati ovog testa govore u prilog promjenama kapaciteta kratkoročne radne memorije i sposobnosti održavanja informacija u pamćenju.

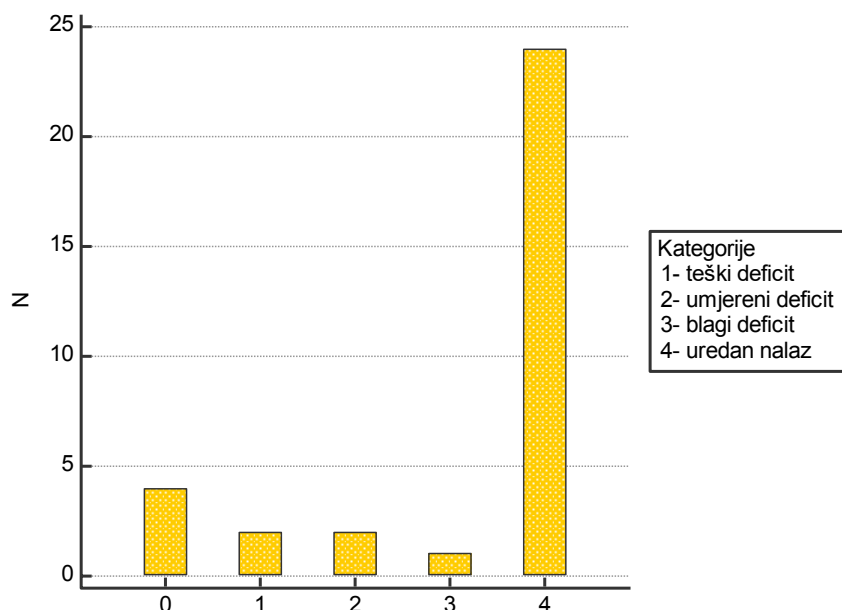


**Slika 11.** Podjela ispitanika po kategorijama (test nizova brojeva - reprodukcija)

Nakon razmatranja rezultata „Proza“ testa, ispitanici su postigli medijan vrijednosti od 31,7 [IKR: 29,4-31,0] te su time svi ispitanici postigli uredan nalaz, budući da prag za isti iznosi 15,67. Možemo reći da su pamćenje, jezične sposobnosti i verbalna fluencija promatrani ovim testom kod svih ispitanika očuvani.

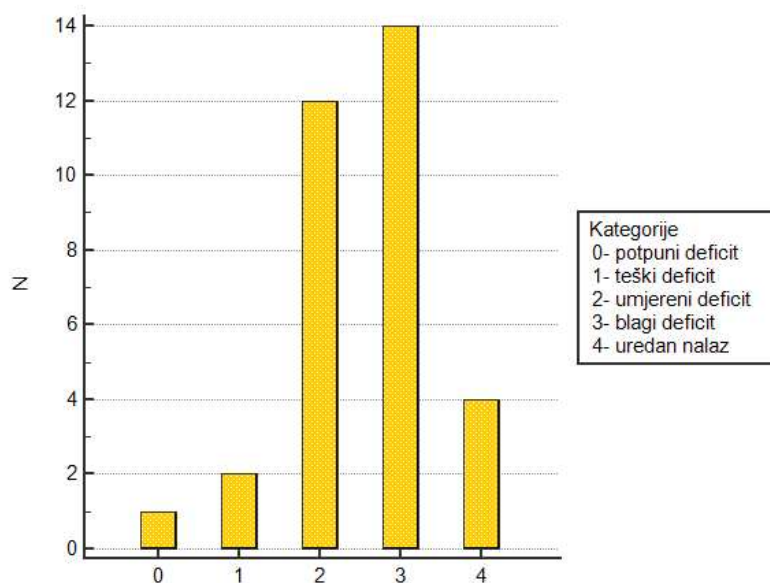
Kod testa pet točaka – indeksa strategije prosječna postignuta vrijednost iznosi 18,8 (95% IP: 14,2-23,6) te je 72,7% ispitanika postiglo uredan nalaz, dok 12,1% ima potpuni deficit (Slika 12.). Ovakvi rezultati govore u prilog velikim promjenama izvršnih funkcija posebno kod fleksibilnosti razmišljanja, mentalne brzine i planiranja.





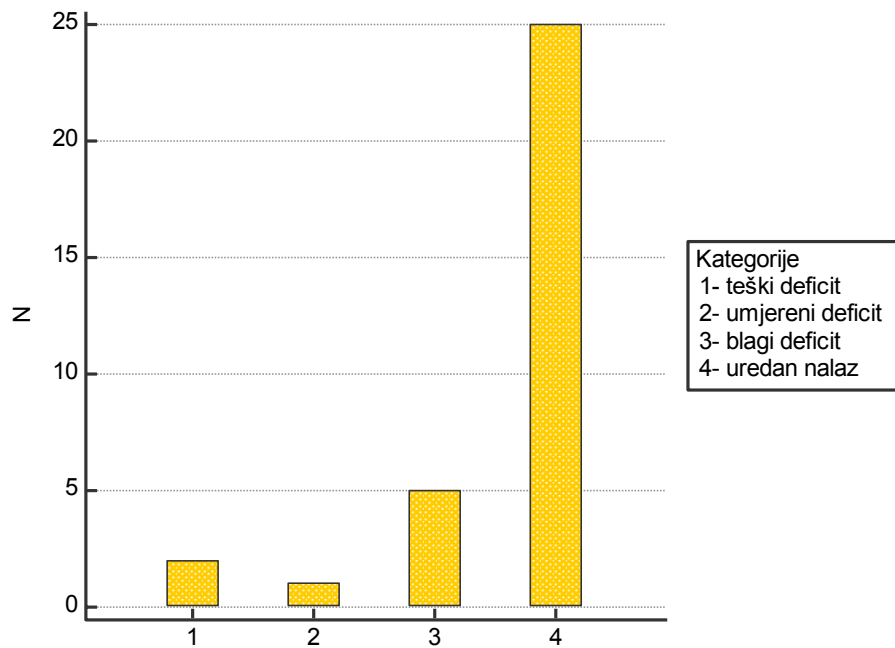
**Slika 12.** Podjela ispitanika po kategorijama (test pet točaka – indeks strategije)

Za test pet točaka – jedinstveni crteži ispitanici su postigli medijan vrijednosti od 34,25 [IKR: 31,7-37,6] te 42,4% ispitanika ima blagi deficit, 36,4% ima umjereni deficit, dok 12,1% ima uredan nalaz (Slika 13.). Ovakvi rezultati, osim na već navedene promjene u testu pet točaka – indeks strategije govore o deficitu vizuomotorne koordinacije i sposobnosti prilagodbe.



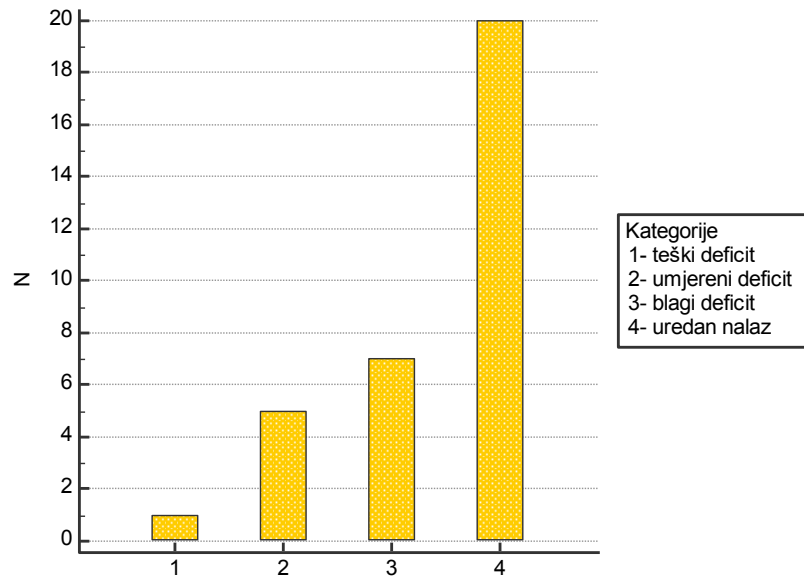
**Slika 13.** Podjela ispitanika po kategorijama (test pet točaka – jedinstveni crteži)

Kod Corsi kognitivnog testa ispitanici su postigli prosječnu vrijednost od 5,9 (95% IP: 5,6-6,3) te 75,8% ispitanika ima uredan nalaz, dok 15,1% ima blagi deficit, 3% umjereni deficit i 6,1% teški deficit (Slika 14.). Navedeni deficiti se odnose na domene vizualne kratkoročne memorije i prostorne obrade informacija.



**Slika 14.** Podjela ispitanika po kategorijama (Corsi kognitivni test)

Za drugi Corsi test, koji se izvodi u obrnutom smjeru od prvog, ispitanici su postigli medijan vrijednosti od 4,9 [IKR: 4,2-6,3] te 60,6% ispitanika ima uredan nalaz, 21,2% blagi deficit, 15,2% umjereni deficit i 3% teški deficit (Slika 15.). Navedeno obuhvaća nedostatke sposobnosti vizualnog praćenja i koordinacije vizuomotornih vještina.



**Slika 15.** Podjela ispitanika prema kategorijama (obrnuti Corsi test).

## **5. RASPRAVA**

Nakon preboljelog COVID-19 i subjektivnog opisa ispada određenih kognitivnih funkcija bolesnici su podvrgnuti neuropsihološkoj evaluaciji. Koristeći već navedene testove u procjeni kognitivnog oštećenja, dobiveni rezultati kod nekih jasno ukazuju na postojanje istog.

Najveći broj ispitanika s deficitom aspekata određenih funkcija uočavamo kod testa pet točaka – jedinstvenih crteža, njih ukupno 87,9% ima deficit određenog stupnja. Od toga 42,4% bolesnika ima blagi deficit, 36,4% umjereni, 6,1 teški, 3% potpuni, a samo 12,1% ispitanika ima uredan nalaz. Budući da je cilj ovog testa procijeniti fleksibilnost razmišljanja, planiranje, vizuomotornu koordinaciju i mentalnu brzinu, rezultatska odstupanja govore u prilog promjena istih. Možemo pretpostaviti da je COVID-19 uzrokovao ili već pogoršao postojeće deficite navedenih funkcija. Važno je izdvojiti i potpuni deficit kojeg je imalo 12,1% bolesnika kod indeksa strategije istoimenog testa, što govori o velikim promjenama u sposobnosti prilagodbe i izvršnim funkcijama.

U sustavnom pregledu literature koji je uključio 72 studije otkriveno je postojanje oštećenja izvršnih funkcija, brzine obrade, pažnje i pamćenja kod ispitanika koji su preboljeli COVID-19 (118). Što se tiče testova koji su korišteni u procjeni kognitivnog statusa, 43 od 72 studije koristile su isključivo MoCA test, isključivo mali pregled mentalnog stanja (engl. Mini Mental State Examination - MMSE) ili kombinaciju istih (118). Prethodne uporabe ovih testova u kliničkim i istraživačkim okruženjima pokazale su da je MoCA test bolji alat za otkrivanje blažih kognitivnih oštećenja, dok je MMSE test koristan u prepoznavanju ozbiljnijeg oštećenja i demencije. Stoga su studije koje su koristile samo MMSE test potencijalno propustile detekciju blagih promjena u kognitivnom funkcioniranju. Nadalje, oba alata ne daju detaljnu karakterizaciju oštećenja, budući da se koriste isključivo za ocjenu općeg kognitivnog statusa. Što se tiče evaluacije pojedinačnih kognitivnih domena, testovi korišteni tijekom studija bili su test nizova brojeva za procjenu radne memorije i pažnje te test povezivanja tragova za izvršne funkcije i brzinu obrade. Usporedbe radi, naše kognitivno profiliranje uključivalo je 25 testova. Od 50 studija koje su procjenjivale izvršne funkcije kroz specifične testove, 26 je prijavilo značajan deficit istih nakon preboljene bolesti. Promatrajući rezultate naših testova, posebno testa pet točaka i testa povezivanja tragova možemo se prikloniti ovim rezultatima.

Nakon razmatranja rezultata testa Reyove kompleksne figure s odgođenim dosjećanjem uočen je deficit kod ukupno 42,4% ispitanika od kojih najviše, njih 24,2%, spada u kategoriju umjerenog deficita. Deficiti se odnose na vizualno-prostornu memoriju, perceptivne strategije, organizaciju vizualnih informacija i koordinaciju vizuomotornih sposobnosti. Usporedbe radi, kod običnog testa Reyove kompleksne figure 78,8% ispitanika je imalo uredan nalaz, a 21,2%

deficitiran, od čega je 15,2% pripalo kategoriji blažeg deficita. Analizirajući sustavni pregled literature domena vizualno-prostornog pamćenja procijenjena je pojedinačno u 37 studija i samo 6 studija pokazalo je deficit (118). Nakon analize rezultata testova Reyove kompleksne figure s odgođenim dosjećanjem i Corsi testova stajališta smo da je COVID-19 potencijalno uzrok deficita iste.

Studija Crivelli i suradnika je analizirala promjene kognitivnih funkcija ispitanika nakon preboljelog COVID-19 te je iste uspoređivala s rezultatima zdrave skupine, odnosno skupine koja prethodno nije prijavljivala nikakvu kognitivnu patologiju. Navode, kako nisu pronađene razlike u vizualno-prostornoj domeni kod kopiranja složenih figura (119). Nakon analize naših rezultata i pronađenih deficita vizuo-perceptivne funkcije ne priklanjamo se ovim tvrdnjama. Iako ne možemo sa sigurnošću tvrditi kako je COVID-19 isključiv uzrok, smatramo da njegov utjecaj ipak postoji.

Analizirajući rezultate testa fonemske fluentnosti deficit je zapažen kod 33,3% ispitanika od čega 18,2% pripada kategoriji teškog deficita. Ovakvi rezultati izravno koreliraju s promjenama kognitivnih domena proučavanih ovim testom koje uključuju: fonološku svjesnost, leksičku bazu riječi, brzinu obrade i generativnu fleksibilnost.

Iako je kod dijela za praćenje testa nizova brojeva 57,6% ispitanika imalo uredan nalaz, 42,4% njih se ipak nalazi u deficitarnoj kategoriji, od čega je njih 27,2 svrstano u kategoriju blagog, a 15,2% u kategoriju umjerenog odstupanja. Kod dijela za reprodukciju istoimenog testa 66,7% ispitanika zadovoljava kriterije urednih funkcija dok su one kod 33,3% ispitanika nedostatne. Cilj ova dva neuropsihološka testa je procijeniti radnu memoriju, koncentraciju i pažnju, točnije kapacitet kratkoročne radne memorije i sposobnost održavanja informacija u pamćenju. Pažnja je također analizirana u sustavnom pregledu literature Perrottellija i suradnika, 23 studije su obuhvatile njenu procjenu, a deficit je potvrđen u njih 10. Oštećenje pažnje osim rezultata ovog testa potvrđuju i test pet točaka te Corsi kognitivni test. Svi ispitanici svrstani u deficitarne kategorije rezultata ovih testova pokazuju oštećenja za koja pretpostavljamo da su uzrokovana ili pogoršana zbog COVID-a 19.

Nadalje, nakon evaluacije rezultata MoCA testa svi ispitanici su pokazali uredan nalaz općeg kognitivnog funkcioniranja iz čega možemo pretpostaviti da COVID-19 nije utjecao na aspekte kognitivnih funkcija promatranih ovih testom. Oni uključuju pamćenje, koncentraciju, jezične sposobnosti i orijentaciju u vremenu i prostoru. Budući da su svi ispitanici zadovoljili kriterije urednog nalaza i kod Proza testa, zaključujemo da COVID-19 nije imao utjecaja na

pamćenje, jezične sposobnosti ispitanika, kapacitet jezičnog izražavanja, organizaciju misli ni brzinu razmišljanja koji su analizirani ovim testom. Sustavni pregled 154 članka koji govore o kognitivnoj disfunkciji za vrijeme trajanja same infekcije ili nakon preboljelog COVID-19 ističe kako se najveće promjene uočavaju kod izvršnih funkcija ispitanika te navode oštećenje pamćenja, koje se u većini slučajeva progresivno poboljšava (120). Iako se nakon provedene studije i rezultatske analize možemo složiti s promjenama izvršnih funkcija, naši rezultati ne govore u prilog oštećenju i utjecaju COVID-a 19 na pamćenje.

Hellmuth i suradnici u svom radu govore o slučajevima trajne izvršne disfunkcije i, u manjoj mjeri, disfunkcije pamćenja koja traje najmanje 3 mjeseca nakon akutne infekcije kod mlađih bolesnika s blagim oblikom COVID-19 koji ne zahtijevaju bolnički prijem i nemaju druge komorbiditete (121). Isto tako, populacijska studija Del Brutta i suradnika koja je uključivala kognitivno zdrave odrasle osobe starije od 40 godina izvijestila je o lošijim rezultatima na MoCA testu nakon blagog oblika COVID-19, s kojom se nakon analize naših rezultata razilazimo. Međutim, oni su isto tako priložili rezultate MoCA testa prije infekcije na uzorku od 52 bolesnika iz populacije Atahualpa, naroda koji živi u ruralnom Ekvadoru te su nakon preboljelog COVID-a 19 prijavljeni niži rezultati testa u 21% ispitanika u usporedbi s rezultatima prije COVID-a 19 (122).

Studija koja je najbližnja našoj je studija Becker i suradnika budući da su za kognitivni status i neuropsihološku evaluaciju koristili veliki broj testova čije su rezultate naknadno korigirali temeljem referentnih vrijednosti za dob, spol i godine školovanja. Najizraženiji nedostaci bili su u brzini obrade informacija, izvršnim funkcijama, fonemskoj fluentnosti i pamćenju (123). Za potonje kao što je već navedeno se rezultatski razilazimo, a iako smo pronašli deficite određenog stupnja za sve ostale funkcije, iste nisu predmet hipoteza našeg istraživanja.

Što se tiče testa povezivanja tragova B – A, ispitanici s urednim funkcijama čine 69,7%, dok oni s blagim deficitom čine 30,3%. Deficit se odnosi na pažnju, mentalnu fleksibilnost, vizuomotornu koordinaciju i izvršne funkcije.

Konačno, nakon analize rezultata Corsi testa možemo zaključiti da je 75,8% ispitanika pokazalo uredan nalaz ispitivanih funkcija, dok je njih 24,2% pokazalo deficit određenog stupnja. Kod obrnutog Corsi testa 60,6% svrstano je u kategoriju bez deficita funkcija, dok je njih 21,2% pokazalo blagi, 15,2% umjereni, a 3% teški deficit. Funkcije promatrane ovim

testovima uključuju: vizualno prostornu memoriju, sposobnost vizualne percepcije, sposobnost vizualnog praćenja te prostornu obradu informacija.

Glavna ograničenja naše studije uključuju mali uzorak ispitanika i nepostojanje podataka o kognitivnom statusu ispitanika prije preboljelog COVID-a, što bi omogućilo točniju procjenu utjecaja bolesti na kognitivne funkcije. Kako bi se osigurala ispravna dijagnoza, potrebni su standardizirani kriteriji testova u velikim populacijama što bi tako također omogućilo i bolju korekciju rezultata testova.

Dostupni dokazi o kognitivnom oštećenju nakon COVID-a 19 heterogeni su među različitim studijama zbog razlika u kriterijima uključivanja, vremenu i metodologiji procjene te postojanju kontrolne skupine. Potrebne su daljnje studije s odgovarajućom metodološkom strukturom za dubinsku karakterizaciju kognitivnog oštećenja kod osoba koje su se oporavile od bolesti.



## **6. ZAKLJUČCI**

1. Možemo reći da je pamćenje kao kognitivna funkcija promatrana ovim testom kod svih ispitanika očuvana. Drugi testovi su također obuhvatili pamćenje kao sekundarnu ispitivanu funkciju, ali rezultati istih nisu dovoljno značajni kako bi utjecali na hipotezu.
2. Nakon rezultatske analize testova koji su bili glavni instrument procjene vizuo-perceptivnih funkcija i količine ispitanika svrstanih u deficitarne kategorije možemo reći kako je vidljiv utjecaj COVID-a 19 na oštećenje istih.
3. Iako izvršne funkcije nisu bile predmet naših hipoteza promatrajući rezultate testova koji ih opisuju te ispitanika koji su svrstani u deficitarne kategorije istih, zaključujemo da je COVID-19 potencijalni uzročnik oštećenja.
4. Isto vrijedi i za pažnju, koja se također nije našla u našim hipotezama, međutim nakon rezultatske analize testova i nju smatramo COVID-19 pogođenom funkcijom.

## **7. LITERATURA**

1. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J i sur. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016;24:490–502.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health.* 2020;25:278–80.
3. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292.
4. Kuo L, Hurst-Hess KR, Koetzner CA, Masters PS. Analyses of Coronavirus assembly interactions with interspecies membrane and nucleocapsid protein chimeras. *J Virol.* 2016;90:4357–68.
5. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *FEBS J.* 2014;281:4085–96.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J i sur. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–33.
7. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J i sur. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7:11.
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y i sur. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel Coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382:1199–207.
9. World Health Organization [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard [citirano 10. svibanj 2023.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
10. Vrdoljak E, Balja MP, Marušić Z, Avirović M, Blažičević V, Tomasović Č i sur. COVID-19 pandemic effects on breast cancer diagnosis in Croatia: A population- and registry-based study. *Oncologist.* 2021;26:1156–60.
11. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J i sur. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514–23.
12. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H i sur. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–74.

13. Liu Y, Hu G, Wang Y, Ren W, Zhao X, Ji F i sur. Functional and genetic analysis of viral receptor ACE2 orthologs reveals a broad potential host range of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118:12.
14. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O i sur. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367:1260–3.
15. Frutos R, Serra-Cobo J, Chen T, Devaux CA. COVID-19: Time to exonerate the pangolin from the transmission of SARS-CoV-2 to humans. *Infect Genet Evol*. 2020;84:1044-93.
16. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel Coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J Virol*. 2020;94:7.
17. Nao N, Yamagishi J, Miyamoto H, Igarashi M, Manzoor R, Ohnuma A i sur. Genetic predisposition to acquire a polybasic cleavage site for highly pathogenic avian influenza virus hemagglutinin. *MBio*. 2017;8:981-6.
18. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26:450–2.
19. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–7.
20. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B i sur. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112-6.
21. Simmons G, Gosalia DN, Rennekamp AJ, Reeves JD, Diamond SL, Bates P. Inhibitors of cathepsin L prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:11876-81.
22. Dijkman R, Jebbink MF, Deijns M, Milewska A, Pyrc K, Buelow E. i sur. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol*. 2012;93:1924-9.
23. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept*. 2012;20:256-94.

24. Wong DW, Oudit GY, Reich H, Kassiri Z, Zhou J, Liu QC i sur. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol.* 2007;171:438-51.
25. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life sciences.* 2006;78:2166-71.
26. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS i sur. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2004;136:95–103.
27. Kong SL, Chui P, Lim B, Salto-Tellez M. Elucidating the molecular pathophysiology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients. *Virus Res.* 2009;145:260-69.
28. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020;76:14–20.
29. Machado NR, Dias KT, Cortes BFS, Rodrigues SF. Effect of coronaviruses on blood vessel permeability: potential therapeutic targets. *Ther Adv Respir Dis.* 2023;17:1622-52.
30. Liao Y-C, Liang W-G, Chen F-W, Hsu J-H, Yang J-J, Chang M-S. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol.* 2002;169:4288–97.
31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506.
32. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y i sur. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–13.
33. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C i sur. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020;382:970–1.
34. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104:246–51.

35. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT i sur. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020;192:647-50.
36. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92:441-7.
37. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122:2731-40.
38. Dherange P, Lang J, Qian P, Oberfeld B, Sauer WH, Koplan B i sur. Arrhythmias and COVID-19: A review. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020;6:1193-204.
39. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A i sur. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock: COVID-19 does not spare the heart. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:911-5.
40. Malgaj Vrečko M, Aleš Rigler A, Večerić-Haler Ž. Coronavirus disease 2019-associated thrombotic microangiopathy: Literature review. *Int J Mol Sci*. 2022;23:1130-7.
41. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y i sur. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;98:219-227.
42. Robbins-Juarez SY, Qian L, King KL, Stevens JS, Husain SA, Radhakrishnan J i sur. Outcomes for patients with COVID-19 and acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Kidney Int Rep*. 2020;5:1149-60.
43. Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S i sur. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:151-60.
44. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW i sur. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020;323:2052-9.
45. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z i sur. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut*. 2020;69:997-1001.
46. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R i sur. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81-95.

47. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5:428–30.
48. Li Y-C, Bai W-Z, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92:552–5.
49. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995–8.
50. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C i sur. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;382:2268–70.
51. Hung ECW, Chim SSC, Chan PKS, Tong YK, Ng EKO, Chiu RWK i sur. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem.* 2003;49:2108–9.
52. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:683–90.
53. Liguori C, Pierantozzi M, Spanetta M, Sarmati L, Cesta N, Iannetta M i sur. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection. *Brain Behav Immun.* 2020;88:11–6.
54. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W i sur. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022;18:1047–66.
55. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM i sur. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93–135.
56. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, Martin A, Kream RM. Selective neuronal mitochondrial targeting in SARS-CoV-2 infection affects cognitive processes to induce “brain fog” and results in behavioral changes that favor viral survival. *Med Sci Monit.* 2021;27:308-86.
57. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD i sur. The neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021;21:44.



58. Villeda SA, Luo J, Mosher KI, Zou B, Britschgi M, Bieri G i sur. The ageing systemic milieu negatively regulates neurogenesis and cognitive function. *Nature*. 2011;477:90–4.
59. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis*. 2020;76:3–19.
60. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:89-96.
61. Singh KRB, Rathee S, Nagpure G, Singh J, Singh RP. Smart and emerging nanomaterials-based biosensor for SARS-CoV-2 detection. *Mater Lett*. 2022;307:1310-92.
62. Eftekhari A, Alipour M, Chodari L, Maleki Dizaj S, Ardalan M, Samiei M i sur. A comprehensive review of detection methods for SARS-CoV-2. *Microorganisms*. 2021;9:232.
63. Tanimoto Y, Mori A, Miyamoto S, Ito E, Arikawa K, Iwamoto T. Comparison of RT-PCR, RT-LAMP, and antigen quantification assays for the detection of SARS-CoV-2. *Jpn J Infect Dis*. 2022;75:249–53.
64. Huang X, Tang G, Ismail N, Wang X. Developing RT-LAMP assays for rapid diagnosis of SARS-CoV-2 in saliva. *EBioMedicine*. 2022;75:1036-37.
65. Shademan B, Nourazarian A, Hajazimian S, Isazadeh A, Biray Avci C, Oskouee MA. CRISPR technology in gene-editing-based detection and treatment of SARS-CoV-2. *Front Mol Biosci*. 2021;8:727-88.
66. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P i sur. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia. *Mil Med Res*. 2020;7:4.
67. Huang P, Liu T, Huang L, Liu H, Lei M, Xu W i sur. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel Coronavirus but high clinical suspicion. *Radiology*. 2020;295:22–3.
68. UpToDate [Internet]. Waltham: UpToDate; 2022. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention[citirano 15. svibanj 2023.].Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H2249304152>

69. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN *i sur.* Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020;382:1564–7.
70. Samudrala PK, Kumar P, Choudhary K, Thakur N, Wadekar GS, Dayaramani R *i sur.* Virology, pathogenesis, diagnosis and in-line treatment of COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020;883:33-75.
71. Lamprinou M, Sachinidis A, Stamoula E, Vavilis T, Papazisis G. COVID-19 vaccines adverse events: potential molecular mechanisms. *Immunol Res.* 2023;71:356–72.
72. Wolf J, Bruno S, Eichberg M, Jannat R, Rudo S, VanRheenen S *i sur.* Applying lessons from the Ebola vaccine experience for SARS-CoV-2 and other epidemic pathogens. *NPJ Vaccines.* 2020;5:51.
73. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S *i sur.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–15.
74. Lim XR, Leung BP, Ng CYL, Tan JWL, Chan GYL, Loh CM *i sur.* Pseudo-anaphylactic reactions to Pfizer BNT162b2 vaccine: Report of 3 cases of anaphylaxis post Pfizer BNT162b2 vaccination. *Vaccines (Basel).* 2021;9:974.
75. Tølbøll Sørensen AL, Rolland M, Hartmann J, Harboe ZB, Roed C, Jensen TØ *i sur.* A case of thrombocytopenia and multiple thromboses after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 against SARS-CoV-2. *Blood Adv.* 2021;5:2569–74.
76. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN *i sur.* An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383:1920–31.
77. Mathew S, Faheem M, Hassain NA, Benslimane FM, Al Thani AA, Zaraket H *i sur.* Platforms exploited for SARS-CoV-2 vaccine development. *Vaccines (Basel).* 2020;9:11.
78. Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, Visca D, Verdecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. *Eur J Intern Med.* 2021;88:1–8.
79. Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schulz J *i sur.* Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020; 585:273–6.

80. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G i sur. Early remdesivir to prevent progression to severe covid-19 in outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386:305–15.
81. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC i sur. Remdesivir for the treatment of covid-19 - final report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813–26.
82. Singh KP, Tong SYC. In adults hospitalized with COVID-19, adding remdesivir to standard care did not reduce in-hospital mortality. *Ann Intern Med*. 2022;175:51.
83. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V i sur. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:795–807.
84. Udawadia ZF, Singh P, Barkate H, Patil S, Rangwala S, Pendse A i sur. Efficacy and safety of favipiravir, an oral RNA-dependent RNA polymerase inhibitor, in mild-to-moderate COVID-19: A randomized, comparative, open-label, multicenter, phase 3 clinical trial. *Int J Infect Dis*. 2021;103:62–71.
85. Group RC. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020;396:1345–52.
86. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY i sur. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;395:1695–704.
87. Zhang JL, Li YH, Wang LL, Liu HQ, Lu SY, Liu Y i sur. Azvudine is a thymus-homing anti-SARS-CoV-2 drug effective in treating COVID-19 patients. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:414.
88. Yu B, Chang J. Azvudine (FNC): a promising clinical candidate for COVID-19 treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:236.
89. Mahase E. Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. *BMJ*. 2021;375:2422.
90. Rejdak K, Grieb P. Adamantanes might be protective from COVID-19 in patients with neurological diseases: multiple sclerosis, parkinsonism and cognitive impairment. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;42:1021-63.

91. Group PTC. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021;397:1063–74.
92. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC i sur. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:517–25.
93. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A i sur. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-Moderate covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2041–52.
94. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J i sur. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:229–37.
95. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J i sur. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:632–44.
96. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y i sur. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 omicron sublineages. *Nature*. 2022;604:553–6.
97. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z i sur. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214:1083-93.
98. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J i sur. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: A meta-analysis: A meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41.
99. Salthouse TA. Selective review of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc*. 2010;16:754–60.
100. Boccardi V, Comanducci C, Baroni M, Mecocci P. Of energy and entropy: The ineluctable impact of aging in old age dementia. *Int J Mol Sci*. 2017;18:2672.
101. Chandran R, Kumar M, Kesavan L, Jacob RS, Gunasekaran S, Lakshmi S i sur. Cellular calcium signaling in the aging brain. *J Chem Neuroanat*. 2019;95:95–114.

102. Mooradian AD, Morin AM, Cipp LJ, Haspel HC. Glucose transport is reduced in the blood-brain barrier of aged rats. *Brain Res.* 1991;551:145–9.
103. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D i sur. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:126–35.
104. Li J-Q, Tan L, Wang H-F, Tan M-S, Tan L, Xu W i sur. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87:476–84.
105. Espino DV, Lichtenstein MJ, Palmer RF, Hazuda HP. Ethnic differences in Mini-Mental State Examination (MMSE) scores: where you live makes a difference. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:538–548.
106. Wesnes KA. Cognitive function testing: the case for standardization and automation. *J Br Menopause Soc.* 2006;12:158–63.
107. Wesnes KA, Harrison JE. The evaluation of cognitive function in the dementias: methodological and regulatory considerations. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5:77–88.
108. McCollum L, Karlawish J. Cognitive impairment evaluation and management. *Med Clin North Am.* 2020;104:807–25.
109. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G i sur. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10:844–52.
110. Dugbartey AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism. *Arch Intern Med.* 1998;158:1413–8.
111. Eastley R, Wilcock GK, Bucks RS. Vitamin B12 deficiency in dementia and cognitive impairment: the effects of treatment on neuropsychological function. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15:226–33.
112. Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA.* 2014;312:2551.

113. Bakkour A, Morris JC, Wolk DA, Dickerson BC. The effects of aging and Alzheimer's disease on cerebral cortical anatomy: specificity and differential relationships with cognition. *Neuroimage*. 2013;76:332–44.
114. Gleenon M, Dynan, Passmore. Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: Acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:471–80.
115. Orgogozo J-M, Rigaud A-S, Stöffler A, Möbius H-J, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: A randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33:1834–9.
116. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66:216–25.
117. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS i sur. Over-the-counter supplement interventions to prevent cognitive decline, mild cognitive impairment, and clinical Alzheimer-type dementia: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2018;168:52–62.
118. Perrottelli A, Sansone N, Giordano GM, Caporusso E, Giuliani L, Melillo A i sur. Cognitive impairment after post-acute COVID-19 infection: A systematic review of the literature. *J Pers Med*. 2022;12:2070.
119. Crivelli L, Calandri I, Corvalán N, Carello MA, Keller G, Martínez C i sur. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022;80:240–7.
120. Altuna M, Sánchez-Saudinós MB, Lleó A. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurology Perspectives*. 2021;1:16–24.
121. Hellmuth J, Barnett TA, Asken BM, Kelly JD, Torres L, Stephens ML i sur. Persistent COVID-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *J Neurovirol*. 2021;27:191–5.
122. Del Brutto OH, Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol*. 2021;28:3245–53.
123. Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR i sur. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4:645.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je ispitati utjecaj COVID-19 na kognitivne funkcije bolesnika i utvrditi postoji li povezanost između bolesti i patoloških rezultata neuropsiholoških testova. Nadalje, cilj je utvrditi hoće li simptomi prijavljeni nakon preboljele infekcije biti potvrđeni neuropsihološkom evaluacijom.

**Ispitanici i postupci:** U istraživanje su uključena 33 ispitanika, od kojih su 10 muškarci, a 23 žene. Svi se nalaze u dobnoj skupini od 18 do 58 godina. Kriterij uključenja je dokazano prethodno preboljen COVID-19 nakon kojeg je uslijedio subjektivan osjećaj disfunkcije određenog kognitivnog aspekta. Kriterij isključenja su nepostojanost prethodno preboljelog COVID-19 i postojanost druge podležeće neurološke bolesti koja je mogla dovesti do kognitivne disfunkcije. Istraživanje je provedeno na Klinici za neurologiju KBC-a Split. Za svakog bolesnika prikupljeni su sljedeći podaci: dob, spol, datum rođenja, godine školovanja i dominantna ruka te je također zabilježen datum neuropsihološkog pregleda. Svaki bolesnik je evaluiran kroz 25 testova kognitivne funkcije.

**Rezultati:** Nakon razmatranja rezultata Proza testa, ispitanici su postigli medijan vrijednosti od 31,7 [IKR: 29,4-31,0] te su time svi ispitanici postigli uredan nalaz, budući da prag za isti iznosi 15,67. Možemo reći da je pamćenje kao kognitivna funkcija promatrana ovim testom kod svih ispitanika očuvana. Drugi testovi su također obuhvatili pamćenje kao sekundarnu ispitivanu funkciju, ali rezultati istih nisu dovoljno značajni kako bi utjecali na hipotezu. Nadalje, promatrajući rezultate testa Reyove kompleksne figure s odgođenim dosjećanjem, kao temeljnog alata procjene vizuo-perceptivnih funkcija dobivena prosječna vrijednost je iznosila 16,5 (95% IP: 14,4-18,6). Uočen je deficit kod ukupno 42,4% ispitanika od kojih najviše, njih 24,2%, spada u kategoriju umjerenog deficita što govori o oštećenju vizuo-perceptivnih funkcija, a isto potvrđuju i rezultati obrnutog Corsi testa, gdje u ispitanici su postigli medijan vrijednosti od 4,9 [IKR: 4,2-6,3] te je njih 39,4 % svrstano u deficitarnu kategoriju.

**Zaključci:** Nakon provedene neuropsihološke evaluacije gdje su se kao glavni alat koristili testovi kognitivnih funkcija i rezultatske analize istih smatramo kako COVID-19 nije utjecao na funkciju pamćenja kod ispitanika dok je s druge strane ipak utjecao na vizuo-perceptivne funkcije.



## **9. SUMMARY**

**Diploma thesis title:** Characteristics of cognitive disorder after overcoming COVID-19

**Objectives:** The aim of the research is to examine the impact of COVID-19 on the cognitive functions of patients and to determine whether there is a connection between the disease and the pathological results of neuropsychological tests. Furthermore, the goal is to determine whether the symptoms reported after the infection will be confirmed by neuropsychological evaluation.

**Subjects and procedures:** 33 subjects were included in the research, of which 10 were men and 23 were women. All are in the age group of 18 to 58 years. The inclusion criterion was a proven previous illness from COVID-19 followed by a subjective feeling of dysfunction in a certain cognitive aspect. The exclusion criteria are the instability of the previously recovered from COVID-19 and the persistence of another underlying neurological disease that could have led to cognitive dysfunction. The research was conducted at the Department of Neurology, University Hospital Split, Republic of Croatia. The following data were collected for each patient: age, sex, date of birth, years of education and dominant hand, and the date of the neuropsychological examination was also recorded. Each patient was evaluated through 25 tests of cognitive function.

**Results:** After considering the results of the Prose test, the respondents achieved a median value of 31.7 [IKR: 29.4-31.0], and thus all the respondents achieved an orderly finding, since the threshold for the same is 15.67. We can say that memory as a cognitive function observed by this test was preserved in all subjects. Other tests also included memory as a secondary examined function, but their results are not significant enough to affect the hypothesis. Furthermore, observing the results of Rey's complex figure test with delayed recall, as a basic tool for assessing visuo-perceptual functions, the average value obtained was 16.5 (95% CI: 14.4-18.6). A deficit was observed in a total of 42.4% of respondents, most of whom, 24.2%, fall into the category of moderate deficit, which indicates impairment of visuo-perceptual functions, and the same is confirmed by the results of the reverse Corsi test, where the respondents achieved a median value of 4.9 [IKR: 4.2-6.3], and 39.4% of them were classified as deficient.

**Conclusions:** After the neuropsychological evaluation, where cognitive function tests were used as the main tool and the resulting analysis, we believe that COVID-19 did not affect the memory function of the subjects, while on the other hand, it did affect visuo-perceptual functions.



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]